



PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Genética y tratamiento de la hepatitis C: ¿hacia un tratamiento personalizado?

Sabela Lens García, Mairene Coto-Llerena, Sofía Pérez del Pulgar Gallart y Xavier Fornas Bernhardt*

Servicio de Hepatología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques (IMDiM), Hospital Clínic, Barcelona, España. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

Recibido el 30 de diciembre de 2010; aceptado el 30 de diciembre de 2010
Disponible en Internet el 21 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Hepatitis C;
Cirrosis hepática;
Polimorfismos
genéticos;
IL28B

KEYWORDS

Hepatitis C;
Liver cirrhosis;
Genetic
polymorphisms;
IL28B

Resumen La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las causas principales del desarrollo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma, suponiendo su tratamiento y el manejo de sus complicaciones un gran gasto sanitario. En nuestro medio es, además, la indicación más frecuente de trasplante hepático (TH), con una alta tasa de complicaciones secundarias a la reinfección del injerto por el VHC. El tratamiento de la hepatitis C consiste en la administración de interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV); sólo alrededor de la mitad de los pacientes alcanzan una respuesta virológica sostenida. Existen factores virológicos y del huésped que pueden influir en la respuesta al tratamiento. Recientemente se ha descrito que polimorfismos en la región del gen IL28B, que codifica para el IFN- λ 3, están significativamente asociados con el aclaramiento espontáneo de la infección aguda por VHC y con la respuesta a la terapia antiviral. El objetivo de este artículo es revisar los estudios genéticos que han surgido al respecto en los últimos meses y sus implicaciones clínicas, así como explorar el auge de la genética en el manejo de otras enfermedades hepáticas.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Genetics and hepatitis C treatment: towards a personalized treatment?

Abstract Chronic HCV (hepatitis C virus) infection is an important cause of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide. HCV-related cirrhosis is the main indication for liver transplantation in our geographical area. Thus, treatment of this disease represents an important economical burden for the Health Care System. Current treatment of hepatitis C consists of pegylated interferon and ribavirin: only half of the patients achieve a sustained virological response after treatment. Factors related to the virus and the host influence response to treatment. Polymorphisms near the gene IL28B (encoding interferon- λ -3) have been recently identified as strong predictors of spontaneous HCV clearance in acute infection and of response

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xfornas@clinic.ub.es (X. Fornas Bernhardt).

to antiviral treatment in chronic hepatitis C. The aim of this article is to review the genetic studies that have emerged during the last months and its clinical implications, as well as to emphasize how Genetics is gaining importance in the management of liver diseases.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En 1990 se inició el Proyecto del Genoma Humano logrando un mapa genético prácticamente completo en 2001. Ello representó un paso gigantesco para la comprensión de los mecanismos genéticos de las enfermedades¹ y ha permitido, gracias a recientes avances tecnológicos, el diseño de nuevas formas de estudiar las bases fisiopatológicas de muchas enfermedades.

Para comprender la relevancia de estos estudios es fundamental entender algunos conceptos básicos en genética, como polimorfismo, polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism*, SNP), genotipo, haplotipo y desequilibrio de ligamiento (tabla 1). Como es bien conocido, las secuencias de ADN de 2 individuos cualquiera son idénticas en el 99,9% de sus nucleótidos; los sitios de ADN en los que los individuos difieren en un solo nucleótido se denominan SNP. Los SNP ocurren aproximadamente cada 300 nucleótidos y han sido estudiados de forma exhaustiva a través del proyecto HapMap, que detectó hasta 3 millones de estas variaciones genéticas.

El Proyecto del Genoma Humano y el HapMap sentaron las bases para los llamados GWAS (*genome-wide association study*), estudios encaminados a estudiar la asociación entre una variante genética (SNP) y un fenotipo particular, ya sea dicotómico o cuantitativo. Cabe recordar que 2 *loci* (o lugares donde se encuentra un gen o marcador en un cromosoma) se encuentran ligados genéticamente si se heredan juntos de forma más frecuente que por azar, lo que implica que se sitúen cerca en el mismo cromosoma. La distancia genética entre *loci* está determinada por la frecuencia con que se producen recombinaciones meióticas (a mayor distancia, las posibilidades de recombinación son mayores). El estudio de haplotipos (combinaciones de alelos para *loci* ligados o para un mismo *locus* en una población determinada) permite comparar la frecuencia observada con la esperada. Cuando éstas coinciden, los *loci* se encuentran en equilibrio, mientras que si los valores observados no son los esperados se habla de desequilibrio de ligamiento. Se trata de asociaciones que indican proximidad física entre *loci*.

Los GWAS no parten de una hipótesis previa y requieren la comparación entre casos y controles. El hecho de encontrar una diferencia significativa en la prevalencia de un SNP entre casos y controles indicaría que esta región cromosómica alberga un factor de riesgo genético. Los GWAS son una herramienta eficaz para estudiar la base biológica de enfermedades multifactoriales en una gran muestra de pacientes y controles sanos. Existen, no obstante, varias limitaciones a este tipo de estudios entre las que se encuentran: 1) variantes genéticas raras (< 1%) o con débil efecto no serían detectadas mediante análisis estadístico; 2) la presencia de diversas variantes causantes de enfermedad (diversidad alélica) en el mismo gen; 3) el uso de diferentes plataformas GWAS en cada estudio, y 4) la influencia de factores

ambientales, variación epigenética, variantes raciales o geográficas.

Hepatitis C y genética: polimorfismos del gen de IL28B

Es conocido que la resolución de la hepatitis aguda C ocurre sólo en un 30% de los pacientes que se infectan, persistiendo únicamente el marcador serológico de exposición previa. Sin embargo, la mayoría de pacientes desarrollan infección crónica con predisposición, a lo largo de los años, a desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma. Siempre ha existido un enorme interés por identificar los factores que determinan que en unos pacientes la infección persista y en otros se autolimita.

Entre los pacientes con una infección persistente, existen marcadas diferencias en cuanto a la respuesta al tratamiento combinado con interferón-pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV). La respuesta virológica sostenida (RVS) o eliminación persistente del virus tras la interrupción del tratamiento combinado se asocia con una reducción a largo plazo de las consecuencias de la infección². Desgraciadamente la RVS sólo se alcanza en algo más de la mitad de los pacientes tratados, siendo el genotipo infectante la variable basal que se asocia de forma más significativa con el aclaramiento viral³. En los pacientes infectados con genotipo 1 (el más frecuente en nuestra área) sólo el 45-55% alcanzan una RVS, mientras que aquellos infectados por los genotipos 2 o 3 la RVS es superior al 75-80%. Además del genotipo viral, existen otros factores basales predictores de respuesta (estadio de fibrosis, carga viral, resistencia a la insulina, edad), pero éstos son incapaces de identificar de forma clara aquellos individuos que responderán o no al tratamiento antiviral. Dado que el tratamiento supone un gran gasto para el sistema sanitario y no está exento de efectos secundarios, disponer del mayor número de marcadores capaces de identificar a los pacientes que responderán o no a la terapia antiviral supondría un gran avance.

Hasta hace poco la información sobre los factores genéticos del huésped implicados en el aclaramiento espontáneo de la infección o en la respuesta al tratamiento antiviral eran insuficientes. Existen datos sobre un posible efecto de los genes que codifican el receptor de interferón tipo 1 (IFNAR1) y a la proteínasa 3 (MAPKAPK3) sobre la respuesta al tratamiento^{4,5}. Asimismo se conoce que existen diferencias en la respuesta al tratamiento relacionadas con la etnia de los pacientes, siendo los porcentajes de respuesta en los afroamericanos significativamente menor que en aquellos de origen caucásico o asiáticos. Estas diferencias, sin embargo, no se han podido asociar a ningún marcador genético conocido.

En 2009, estudios de GWAS en diferentes cohortes de pacientes describieron varios SNP que se asociaban con la RVS y se localizaban en el cromosoma 19 (19q13), dentro

Tabla 1 Conceptos relevantes en genética

Locus: posición fija en un cromosoma, como el lugar de un gen o de un biomarcador
Polimorfismo: variante genética derivada de mutaciones en el ADN. Para ser reconocida como polimorfismo debe tener una frecuencia igual o superior al 1% de la población general
Polimorfismo de nucleótido único (SNP): polimorfismo que difiere únicamente por una sola base (A, T, G o C)
Alelo: un nucleótido (o nucleótidos) particulares en un polimorfismo. Ejemplo: alelo T (en el polimorfismo del gen IL28B)
Genotipo: la combinación de alelos en los 2 cromosomas de un individuo
Haplotipo: la combinación de dos o más alelos de polimorfismos que ocurren simultáneamente en el mismo cromosoma
Desequilibrio de ligamiento (<i>linkage disequilibrium</i>): En genética se denomina desequilibrio de ligamiento a la propiedad de algunos genes de no segregar de forma independiente ya que poseen una frecuencia de recombinación menor del 50% debido a que los 2 <i>loci</i> implicados se encuentran en el mismo cromosoma, lo que imposibilita su transferencia a la progenie de manera aleatoria

o en las inmediaciones de los genes que codifican para la familia de IFN- λ ^{6,7}. La familia de IFN- λ formada por IFN- λ 1 y el IFN- λ 2 (codificados respectivamente por los genes IL29 e IL28A) y el IFN- λ 3 (codificado por el gen IL28B) son potentes citocinas antivirales endógenas que, al igual que el IFN tipo 1 inhiben o controlan la replicación del virus de la hepatitis C (VHC) a través de la vía del Jak/STAT⁸. Los SNP con una asociación más fuerte se detectaron cerca del gen IL28B, concretamente rs12979860 y rs8099917, que están separados por unas 4.378 bases y en fuerte desequilibrio de ligamiento (*linkage disequilibrium*)^{9,10}.

El estudio de GWAS realizado por Ge et al⁶, utilizando la plataforma Human610Quad Bead-Chips, mostraba una asociación significativa entre el SNP rs12979860 (C/T) y la RVS, asociándose la presencia del alelo C (mayoritario) con el doble de posibilidades de presentar una RVS que aquellos que poseían el alelo T o minoritario. El estudio incluyó 1.137 pacientes con hepatitis C que recibieron tratamiento combinado con PEG-IFN y RBV durante 48 semanas. La influencia del alelo C en la RVS se demostró en todos los grupos étnicos estudiados (europeos/americanos, afroamericanos e hispanos). Sin embargo, su distribución fue diferente en cada grupo, lo que podría explicar en parte los distintos porcentajes de respuesta obtenidos.

La presencia del SNP rs12979860 también ha sido relacionada con la resolución espontánea de la hepatitis aguda C. Thomas et al¹¹ fueron pioneros en examinar el papel del SNP rs12979860 en el aclaramiento espontáneo del VHC en una cohorte mixta de 1.008 pacientes infectados por VHC con o sin coinfección virus de la inmunodeficiencia humana y virus hepatitis B (VIH/VHB). Para minimizar la influencia de otros factores virales o del huésped, Tillmann et al¹² analizaron la asociación de este SNP con la presentación clínica de la infección aguda por VHC en una población homogénea (136 mujeres alemanas Rh- con infección aguda por VHC genotipo 1b adquirida al recibir tratamiento con inmunoglobulina anti-D contaminada). El 50% de las pacientes presentaron aclaramiento espontáneo del virus, sobre todo en el grupo de los pacientes con genotipo rs12979860 CC (64%) siendo las pacientes portadoras de alelos minoritarios (T) y sin ictericia durante la fase aguda las que menos aclaramiento espontáneo presentaban (< 15%). De manera similar el estudio de Montes-Cano et al¹³ estudiando una cohorte de 731 pacientes españoles (378 no infectados, 69 con aclaramiento espontáneo del virus y 284 con infección crónica por VHC) observaron una mayor representación del

genotipo rs12979860 CC tanto en pacientes con resolución espontánea de la infección (72%) como en pacientes con respuesta viral al tratamiento (60%) siendo aún mayor en los pacientes infectados por un genotipo diferente al 1. Además, se observó que alrededor de un 44% de la muestra de los pacientes control o sin infección viral presentaban el genotipo rs12979860 CC (fig. 1).

Los polimorfismos de IL28B también han sido estudiados como posibles factores predictivos de respuesta al tratamiento. McCarthy et al¹⁴ realizaron este análisis en una cohorte de 231 individuos infectados por diferentes genotipos del VHC demostrando que el genotipo respondedor rs12979860 CC confería una odds ratio de casi 6 veces mayor de lograr RVS en comparación con los otros genotipos (CT/TT).

Paralelamente al estudio de Ge et al⁶, Tanaka et al⁷ realizaban otro estudio de GWAS usando una plataforma diferente (Affimetrix SNP Array) donde incluían 154 pacientes con VHC genotipo 1 (82 con nula respuesta al tratamiento y 72 con respuesta virológica) detectando 7 SNP de los cuales el rs8099917 (G/T) fue el que mejor se correlacionó con la respuesta al tratamiento. Este SNP también ha sido estudiado en cohortes de pacientes con una infección aguda por VHC^{15,16}. El estudio de Rauch et al¹⁵ en el que se incluyeron 1.362 pacientes con infección por VHC, 347 presentaron aclaramiento espontáneo y 1.015 progresaron a infección crónica; 914 individuos eran mono infectados por VHC y 448 coinfectados por VHC/VIH. Los pacientes con aclaramiento espontáneo viral (con o sin VIH asociado) presentaban con mayor frecuencia el alelo T (mayoritario) rs8099917 (76% TT vs 22% GT vs 1% GG). De los pacientes con infección crónica por VHC (sin VIH), 465 recibieron tratamiento estándar con IFN y RBV presentando mayor tasa de fallo de tratamiento aquellos portadores del alelo minoritario o de riesgo en homo (GG) u heterocigotidad (GT) (OR 5,19; IC 95%, 2,90-9,30; p = 3,11 * 10⁻⁸).

Prácticamente al mismo tiempo, Suppiah et al¹⁶ publicaron resultados similares en un estudio inicial con 293 pacientes australianos infectados con VHC genotipo 1 y el rs8099917 resultó un predictor independiente de respuesta al tratamiento combinado.

En la tabla 2 se resumen los principales estudios que asocian el genotipo IL28B y la respuesta al tratamiento combinado con PEG-IFN alfa y RBV.

A pesar del gran número de estudios realizados analizando la influencia de los polimorfismos de la IL28B en la

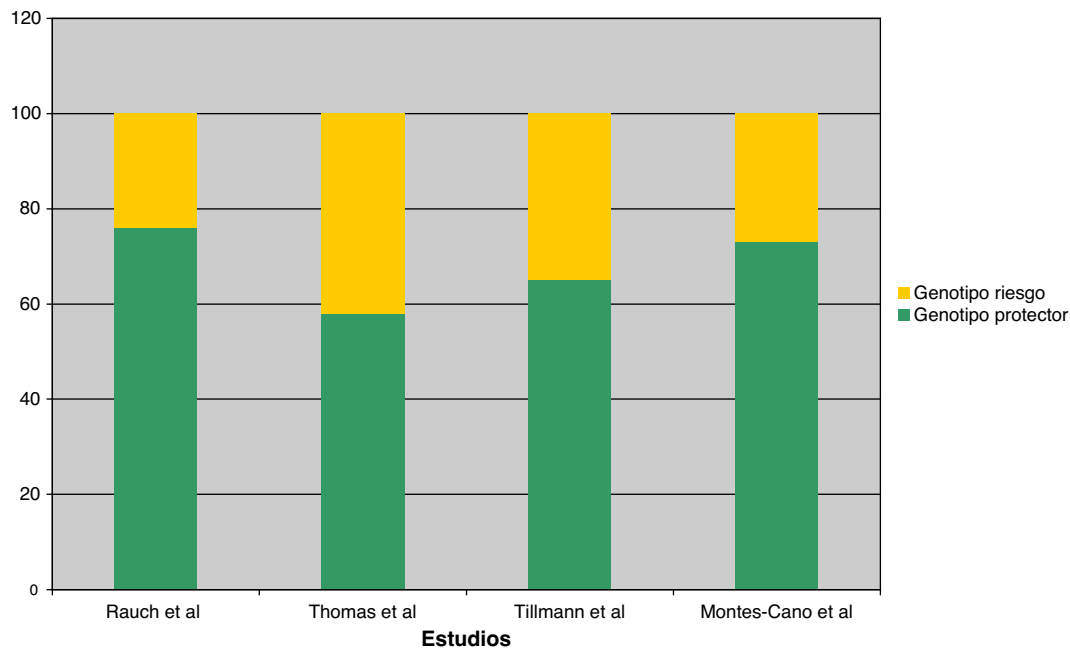


Figura 1 Distribución de genotipos en los diferentes estudios y aclaramiento espontáneo del VHC. Estudio Rauch et al¹⁵ para rs8099917 (genotipo protector TT, de riesgo GT/GG). Estudios de Thomas et al¹¹, Tillman et al¹² y Montes-Cano et al¹³ para rs12979860 (genotipo protector CC, de riesgo CT/TT).

respuesta al tratamiento, todavía sabemos muy poco sobre el posible efecto en pacientes tratados con triple terapia, es decir, con la combinación de PEG-IFN, RBV y un antiviral directo (como telaprevir y boceprevir). Los pocos datos de los que disponemos, en particular sobre el SNP rs8099917, parecen sugerir que el efecto no va a estar limitado únicamente al tratamiento estándar y que el valor predictivo sobre la respuesta al tratamiento podría mantenerse en terapias que incluyan nuevos antivirales¹⁷. Es muy probable que esta incógnita se despeje una vez dispongamos de

los datos de IL28B derivados de los grandes estudios de registro de telaprevir y boceprevir, que finalizaron en verano de 2010.

Polimorfismo IL28B y etnia

Estudios ya publicados sobre el tratamiento de la infección crónica por VHC han demostrado diferencias notables en la respuesta al tratamiento antiviral entre grupos raciales

Tabla 2 Comparación de genotipo IL28B y resultados de tratamiento con PEG-IFN alfa y RBV

SNP/Estudio	Raza	N	Genotipo VHC	RVS (%) Genotipo homocigoto favorable	RVS (%) Genotipo desfavorable
rs 12979860					
(CC)					
Ge et al ⁶	Caucásica	871	1	82	42/33
	Afroamericana	191		53	19/17
	Hispana	75		77	43/21
Montes-Cano et al ¹³	Caucásica	284	1/2/3/4	60	39 (total)
McCarthy et al ¹⁴	Caucásica	178	1/2/3	60	23/21
	Afroamericana	53		12	3/20
Thompson et al ²³	Caucásica	1171	1	69	33/27
	Afroamericana	300		48	15/13
	Hispana	116		56	38/27
Mangia et al ²⁰	Caucásica	268	2/3	82	75/58
Sarrazin et al ²¹	Caucásica	267	2/3	87	70/73
Rs 8099917					
(TT)					
Tanaka et al ⁷	Asiática	314	1	60	13/0
Rauch et al ¹⁵	Caucásica	465	1/2/3	68	29/3
Suppiah et al ¹⁶	Caucásica	848	1	56	36 (total)

RVS: respuesta viral sostenida; SNP: polimorfismo de nucleótido único; VHC: virus de la hepatitis C.

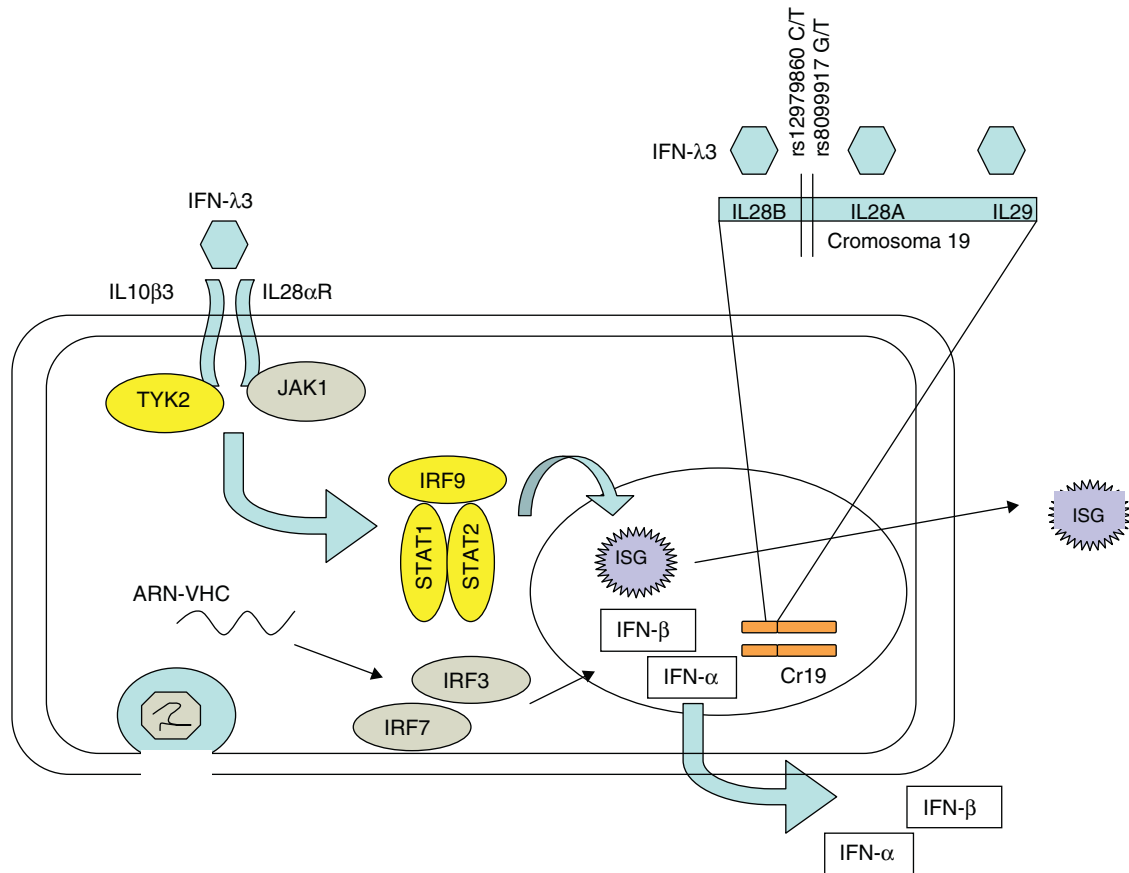


Figura 2 La presencia de ARN de VHC en el hepatocito promueve la producción de IFN- α e IFN- β y probablemente también de IFN- λ . La unión de estas moléculas a sus receptores activaría la transcripción de factores celulares de la vía JAK/STAT, estimulando a su vez la transcripción de ISG en los propios hepatocitos y en otros tipos celulares (células presentadoras de antígenos). Esta estimulación de los ISG produciría entonces la activación de las principales defensas celulares innatas contra la infección por VHC.

o étnicos diferentes, destacando la poca eficacia en la respuesta al tratamiento en pacientes afroamericanos e hispanos¹⁸. De hecho, es bien conocido que el origen afroamericano es una variable asociada a una peor respuesta al tratamiento en los grandes estudios terapéuticos realizados en EE.UU. Por otra parte, un estudio realizado por Thomas et al¹⁹ constató que los pacientes de etnia caucásica tenían 5 veces más probabilidades de recuperarse espontáneamente de la infección aguda por VHC que los pacientes afroamericanos. Los estudios de IL28B realizados hasta el momento, en los que se incluyen pacientes de diferentes grupos étnicos, muestran una distribución diferente de los genotipos de IL28B. Este resultado apuntaría a considerar si las prevalencias en este *locus* podrían explicar, en parte, las discrepancias raciales en las tasas de RVS y resolución espontánea de la infección.

En el estudio de Thomas et al¹¹ se procedió a la genotipificación del SNP rs12979860 en más de 2.000 personas de 51 etnias diferentes, hallando en la población del Este Asiático la mayor prevalencia de alelos asociados al aclaramiento del virus. Por el contrario, los individuos de origen africano subsahariano tenían la menor prevalencia en el alelo favorable, mientras que en la población europea la prevalencia era intermedia. Este resultado también concuerda con el trabajo previo de Ge et al⁶ donde encontraban que el alelo

rs12979860 C era más frecuente en población caucásica comparada con la afroamericana. Sin embargo, cuando este SNP fue estudiado en un modelo multivariado de inducción de respuesta o resolución espontánea de la infección sólo explicaba entre el 50-60% de las diferencias étnicas observadas con relación al control de la infección, por lo que otros factores genéticos o virológicos podrían estar implicados.

Aunque la IL28B sólo pueda explicar en parte las diferencias en cuanto a la respuesta al tratamiento entre diferentes etnias, es evidente que dentro de la misma raza la IL28B es un importante factor predictivo de respuesta.

Polimorfismo IL28B y genotipo viral

La mayor parte de los estudios iniciales que estudiaron la asociación entre los polimorfismos del gen de IL28B y la respuesta al tratamiento antiviral se centraron en los pacientes con infección por el genotipo 1. En el estudio de Rauch et al¹⁵ se estratificaron los pacientes en 4 grupos de acuerdo al genotipo viral (genotipos 2 y 3 vs genotipo 1 vs genotipo 4) sin hallarse asociación significativa entre la variación genética IL28B rs8099917 y la respuesta al tratamiento entre individuos infectados con los genotipos 2 o 3 indicando que el valor pronóstico del alelo minoritario (G)

pueda estar limitado únicamente a individuos con genotipos más resistentes al tratamiento (como el 1 y el 4). Quizás los datos más sólidos en cuanto a la posible influencia de IL28B y el genotipo infectante se obtuvieron del estudio de Mangia et al²⁰, que incluyó 268 pacientes con genotipos 2 y 3. Estos pacientes formaban parte de un estudio de tratamiento con PEG-IFN y RBV en el que los pacientes eran aleatorizados a recibir 24 semanas de tratamiento o una duración variable (12 o 24 semanas) en función de la respuesta virológica rápida (RVR: ARN del VHC indetectable en las semanas 4 y 12). Únicamente se observó una asociación entre IL28B y la respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que no obtenían una RVR. En efecto, los pacientes con genotipo CC en rs12979860 que no obtenían RVR tenían el doble de probabilidades de curarse que aquellos que no presentaban el genotipo CC²⁰. Estos resultados no se han visto confirmados en otro estudio europeo con una cohorte de tamaño similar en el que en los pacientes con genotipos 2-3, el genotipo protector rs12979860 CC (no el rs8099917), se asociaron significativamente a la RVS pero no a la RVR²¹.

Además, en varios estudios se demostró que el genotipo protector rs12979860 era más frecuente entre los pacientes con genotipos 2 y 3 frente a los pacientes con genotipo 1, por lo que parte de las diferencias de RVS entre los distintos genotipos virales podría ser explicada por IL28B^{13,14,21}.

IL28B y cinética viral

Varios grupos han estudiado la correlación entre el genotipo IL28B, los niveles basales de ARN del VHC y la respuesta al tratamiento. En el estudio de Ge et al⁶ se encontró que los pacientes con genotipo predictor de RVS se asociaba (paradójicamente) con mayores niveles de ARN del VHC. Esto último podría estar en relación con una menor activación endógena del sistema de genes estimulados por interferón (ISG), cuya activación basal se ha relacionado con una resistencia al tratamiento antiviral^{6,7,14,16,22}. En la mayoría de estudios, sin embargo, existe una clara relación entre el genotipo IL28B favorable y una mayor reducción en los niveles de ARN del VHC durante las primeras semanas de tratamiento²³.

En el estudio de Thompson et al²³ se observaron varios beneficios del polimorfismo con relación a la cinética viral; la obtención de RVR era un predictor de RVS independiente de IL28B mientras que en pacientes que no alcanzaban RVR, el genotipo rs12979860 CC de IL28B estaba asociado con una mayor tasa de RVS. El efecto en la respuesta al tratamiento se mantuvo en caucásicos, afroamericanos e hispanos, en quienes las diferentes frecuencias del alelo protector contribuyeron en gran medida a la disparidad racial de la respuesta global al tratamiento. Sin embargo, incluso en afroamericanos con el genotipo rs12979860 CC, la cinética viral fue más lenta y las tasas de RVR y RVS fueron menores siendo esta raza un predictor negativo de respuesta al tratamiento.

IL28B y respuesta al tratamiento en grupos especiales

Los resultados obtenidos en pacientes mono infectados se han podido reproducir en pacientes coinfectados con el VIH. Casi un tercio de los pacientes infectados con el VIH

presentan coinfección con VHC, y en estos pacientes es especialmente importante la identificación de predictores de respuesta al tratamiento, dada su menor probabilidad de curación (espontánea e inducida por el tratamiento)^{11,15}.

Rallon et al²⁴ señalaron que el genotipo rs12979860 CC también predice la RVS en paciente coinfectados por VHC y VIH. Posteriormente, Pineda et al²⁵ estudiaron la respuesta al tratamiento de 154 pacientes caucásicos VHC/VIH observando que de nuevo el genotipo rs12979860 CC se asocia con el doble de posibilidades de alcanzar una RVS independientemente del genotipo VHC.

Infección por VHC y trasplante hepático

Un gran número de pacientes con cirrosis secundaria a infección crónica por el VHC reciben un trasplante hepático (TH). La recurrencia de la infección en el injerto es universal si el ARN viral es detectable en el momento del trasplante, lo que representa un problema de primer orden en los programas de trasplante. Actualmente las estrategias para evitar la recurrencia de la infección en el nuevo órgano son limitadas, siendo las terapias antivirales previas y posteriores al TH las más empleadas. Desafortunadamente también en este grupo la eficacia (y tolerancia) del tratamiento antiviral son significativamente inferiores a las de pacientes inmunocompetentes²⁶. En un estudio reciente Fukuhara et al²⁷ examinaron la posible asociación de los polimorfismos de IL28B en pacientes trasplantados con hepatitis C recurrente (mayoritariamente infectados por genotipo 1). En el estudio se procedió a la genotipificación de IL28B (rs8099917) tanto del receptor como del donante (mediante el ADN obtenido del injerto hepático). Los resultados del estudio muestran una respuesta al tratamiento antiviral significativamente inferior en los receptores heterocigotos u homocigotos para el alelo minoritario (T/G o GG en rs8099917). Al mismo tiempo, la tasa de RVS fue mayor en los receptores trasplantados con injertos que poseían el alelo mayoritario o favorable (TT). Un análisis más detallado teniendo en cuenta la combinación del genotipo del receptor y del donante reveló que la tasa de RVS era todavía mayor cuando ambos, donante y receptor, eran homocigotos para el alelo favorable y era menor para aquellos cuya combinación de genotipo, donante y receptor poseían el alelo minoritario en homo u heterocigosidad. Estos hallazgos han sido recientemente reproducidos en un estudio realizado por nuestro grupo en una cohorte de 128 pacientes infectados con genotipo 1²⁸. Además en el estudio de Fukuhara et al²⁷ se determinaron los niveles de ARNm de IL28B observándose que éstos eran mayores tanto en los explantes como en los injertos de pacientes homocigotos para el alelo mayoritario o protector. De igual modo, la mayor expresión de ARNm de IL28B era observada en aquellos hígados trasplantados cuyo donante y receptor eran homocigotos para el alelo mayoritario y por tanto presentaban mayor RVS, sugiriendo que los niveles de ARNm IL28B también podrían ser un factor predictivo de la eficacia del tratamiento con PEG-IFN en la recidiva VHC postrasplante.

Mecanismo patogénico

El hecho de que el gen IL28B codifique para la expresión de IFN- λ 3 abre un campo de investigación muy interesante. Se

sabe que la familia del IFN- λ se une a un receptor celular de superficie específico induciendo una respuesta antiviral intracelular e inhibiendo de forma eficaz la replicación del VHC *in vitro*, como parte de la respuesta innata inmunológica contra la infección viral. De hecho, el papel de los interferones endógenos para el control de las infecciones virales es conocido desde hace muchos años, dada su capacidad para activar diversas vías de señalización que controlan la replicación viral intracelular. Una de las vías más conocidas en la hepatitis C es la representada por los *interferon stimulated genes* o ISG (fig. 2). Hay cada vez evidencias más sólidas sobre la relación entre la preactivación (posiblemente inadecuada) de este sistema de proteínas o genes ISG y la falta de respuesta al tratamiento antiviral mediante IFN y RBV. La ausencia de activación de este sistema endógeno, en cambio, parece asociarse a una buena respuesta al tratamiento antiviral^{22,29}. Una hipótesis atractiva es la posibilidad de que los polimorfismos del gen IL28B modulen, al menos en parte, esta respuesta endógena de los genes estimulados por IFN.

Urban et al³⁰ observaron recientemente que la expresión de los ISG estaba aumentada de forma significativa en el tejido hepático de individuos que son portadores del polimorfismo IL28B desfavorable. La lista de genes sobreexpresados en pacientes portadores de genotipos IL28B (rs12979860) desfavorables (CT/TT) versus favorables (CC) apunta claramente al sistema dependiente del IFN (entre los más destacados están MX1 y OAS; proteínas que inhiben la replicación del VHC *in vitro* e *in vivo* y que dependen de IFN). Lo que no sabemos es si estas diferencias en la expresión de proteínas tan relevantes depende directamente de un efecto IFN- λ 3 o no. El tratamiento con IFN- λ en la patogenia del VHC podría ser importante y con menores efectos secundarios hematológicos debido a que su receptor no se expresa tanto en las células hematopoyéticas³¹.

Genética en otras áreas de la hepatología

Otros estudios han investigado si la IL28B se relacionaba de la misma manera en el control de la infección por VHB o del VIH, sin hallar una asociación significativa³².

Los marcadores genéticos pueden ser útiles, además, en la monitorización durante el tratamiento del VHC. La anemia en el contexto del tratamiento con PEG-IFN y RBV está causada por hemólisis inducida por RBV y por toxicidad medular directa por PEG-IFN siendo una de las causas más frecuentes de reducción de dosis o cese del tratamiento antiviral. Un estudio japonés³³ aplicó la tecnología GWAS en 923 pacientes con infección por VHC genotipo 1b y tratamiento con PEG-IFN y RBV identificando una variante (rs1127354) en el gen de la inosina trifosfato pirofosfatasa (gen ITPA en el cromosoma 20p13) como marcador predictivo independiente de la aparición de anemia grave (Hb < 10 g/dl) durante el tratamiento con RBV. Este marcador permitiría identificar al grupo de pacientes con mayor riesgo de presentar este efecto adverso y, por tanto, podría ser de ayuda para iniciar de forma precoz tratamiento con factores estimulantes (eritropoyetinas).

Existen otros campos dentro de la hepatología en los que la genética y, especialmente, los estudios GWAS están emergiendo. Existen actualmente diversas asociaciones derivadas

de estos estudios que podrían tener relevancia. Un ejemplo es el hallazgo de una variación en el dominio de la *fosfolipasa-palatin like* tipo 3 (PNPLA3) que parece influir en la susceptibilidad a la aparición de la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica³⁴. En otro estudio reciente se han encontrado otros genotipos que parecen estar relacionados con la lesión histológica en la esteatohepatitis no alcohólica³⁵; así a título de ejemplo el valor de la puntuación NASH se asoció con el SNP rs2645424 (cromosoma 8) y el grado de fibrosis con el SNP rs343062 (cromosoma 7).

En la cirrosis biliar primaria y en la colangitis esclerosante primaria se han hallado asociaciones predominantes con el complejo antígeno leucocitario humano (HLA) y algunas de menor magnitud a lo largo del genoma. Sin embargo parece que los factores genéticos de riesgo no asociados al HLA pueden tener también un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad. En un estudio GWAS reciente en cirrosis biliar primaria, se detectaron 3 asociaciones en diferentes *loci*: la región del HLA-II, la IL12 α y el receptor de la IL12 β ^{1,36}. En el GWAS de la colangitis esclerosante casi no se hallaron asociaciones significativas fuera del complejo HLA³⁷.

Conclusiones

El genotipo IL28B aporta información importante sobre las posibilidades de un paciente de alcanzar una RVS con el tratamiento estándar, así como de las posibilidades de presentar aclaramiento espontáneo durante una hepatitis aguda C. Estos datos son de gran utilidad en la práctica clínica: así, aquellos pacientes con una infección aguda por VHC y con un genotipo favorable podrían ser monitorizados durante más tiempo antes de iniciar tratamiento antiviral ya que tendrían mayor tendencia al aclaramiento espontáneo del VHC. La asociación entre el genotipo IL28B y la respuesta al tratamiento combinado con PEG-IFN y RBV permite identificar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta (y posiblemente a los que requiriesen menor tiempo de tratamiento), lo cual facilita las decisiones terapéuticas. Igualmente, permite identificar a aquellos pacientes con una baja probabilidad de respuesta y en los que, por tanto, se podría posponer el tratamiento hasta la comercialización de las nuevas moléculas antivirales (inhibidores de proteasa). De hecho, la aparición de estos marcadores es una herramienta más hacia la medicina personalizada. En el campo del trasplante hepático, una hipótesis a estudiar es si podría resultar beneficioso el reservar los donantes con genotipos favorables para pacientes con infección por VHC. En el campo del desarrollo farmacológico, el reciente descubrimiento del papel de IL28B en la infección por el VHC y el mecanismo de acción de la familia de IFN- λ también podría abrir el camino del desarrollo de nuevas moléculas antivirales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Karlsen TH, Melum E, Franke A. The utility of genome-wide association studies in hepatology. *Hepatology*. 2010;51:1833–42.
- Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147:677–84.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB, American Association for the study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335–74.
- Matsuyama N, Mishiro S, Sugimoto M, Furuichi Y, Hashimoto M, Hijikata M, et al. The dinucleotide microsatellite polymorphism of the IFNAR1 gene promoter correlates with responsiveness of hepatitis C patients to interferon. *Hepatol Res*. 2003;25:221–5.
- Tsukada H, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Fujimoto Y, Tsuge M, et al. A polymorphism in MAPKAPK3 affects response to interferon therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2009;136:1796–805.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461:399–401.
- Tanaka Y, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41:1105–9.
- Balogopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010;139:1865–76.
- Thio CL, Thomas DL. Interleukin-28b: a key piece of the hepatitis C virus recovery puzzle. *Gastroenterology*. 2010;138:1240–43.
- Ahlenstiel G, Booth DR, George J. IL28B in hepatitis C virus infection: translating pharmacogenomics into clinical practice. *J Gastroenterol*. 2010;45:903–10.
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461:798–801.
- Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*. 2010;139:1586–92.
- Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Abad-Molina C, Romero-Gómez M, Barroso N, Aguilar-Reina J, et al. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology*. 2010;52:33–7.
- McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;138:2307–14.
- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Lulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010;138:1338–45.
- Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41:1100–4.
- Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010; 52:421–9.
- Yan KK, Guirgis M, Dinh T, George J, Dev A, Lee A, et al. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3416–20.
- Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaefer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284:450–6.
- Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology*. 2010;139:821–7.
- Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol*. 2011;54:415–21.
- Sarasin-Filipowicz M, Oakeley EJ, Duong FH, Christen V, Terracciano L, Filipowicz W, et al. Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:7034–9.
- Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010;139:120–9.
- Rallon NI, Naggie S, Benito JM, Medrano J, Restrepo C, Goldstein D, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2010;24:F23–9.
- Pineda JA, Cruz A, Rivero A, Neukam K, Salas I, Camacho A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2010;51:788–95.
- Carrion JA, Navasa M, García-Retortillo M, García-Pagán JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007;132:1746–56.
- Fukuhara T, Taketomi A, Motomura T, Okano S, Ninomiya A, Abe T, et al. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010;139:1577–85.
- Coto-Llerena M, Pérez-del-Pulgar S, Crespo G, González P, Mensa L, Dragun J, et al. IL28B polymorphisms may influence the response to hepatitis C therapy after liver transplantation. *Am J Transpl* 2011. En prensa.
- Thimme R, Blum HE. Acute hepatitis C. Therapy with interferon alpha-2b. *Internist (Berl)*. 2002;43:1148–50.
- Urban TJ, Thompson AJ, Bradrick SS, Fellay J, Schuppan D, Cronin KD, et al. IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52:1888–1896.
- Kanda T, Imazeki F, Yokosuka O. New antiviral therapies for chronic hepatitis C. *Hepatol Int*. 2010;4:548–61.
- Martin MP, Qi Y, Goedert JJ, Hussain SK, Kirk GD, Hoots WK, et al. IL28B polymorphism does not determine outcomes of hepatitis B virus or HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;202:1749–53.
- Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Kubo M, et al. ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy—a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology*. 2010;139:1190–7.
- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40:1461–5.

35. Chalasani N, Guo X, Loomba R, Goodarzi MO, Haritunians T, Kwon S, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with histologic features of nonalcoholic Fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;139:1567–76.
36. Jones DE, Donaldson PT. Genetic factors in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2003;7:841–64.
37. Karlsen TH, Franke A, Melum E, Kaser A, Hov JR, Balschun T, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2010;138:1102–11.