

La hepatología
molecular:
un enfoque
multidisciplinar

Predisposición genética y virus de la Hepatitis C crónica

Maclovia Vázquez Van Dyck

Sonia María Román Maldonado

José Luis Vázquez Castellanos

Arturo Panduro Cerdá

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. La prevalencia de esta enfermedad de acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es del 3% (1). Esta enfermedad es una de las principales causas de hepatopatía crónica y motivo del trasplante hepático.

El curso natural de la infección crónica por el VHC es variable entre los individuos infectados. Mientras algunos pacientes eliminan el virus, del 20 al 30% desarrollan fibrosis progresiva, seguido de cirrosis hepática y finalmente carcinoma hepatocelular (2).

En estudios epidemiológicos recientes se han identificado factores determinantes o predisponentes al daño hepático y la severidad o progresión de la enfermedad. Los factores identificados hasta la fecha son: el género masculino, el consumo de alcohol, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y el grado de actividad histológica. El genotipo y carga viral son otros factores que pueden asociarse a un mal pronóstico de la infección.

RESUMEN

La infección crónica del virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. El curso de la infección crónica por el VHC muestra variaciones importantes entre los individuos infectados. Mientras algunas personas eliminan el virus, otras progresan hacia la cronicidad desarrollando fibrosis y cirrosis hepática. Dicha variabilidad de la evolución de la enfermedad depende de la combinación de factores genéticos y ambientales en el caso del paciente y de las características genéticas y biológicas del VHC. La variabilidad genética del individuo involucra factores que estimulan la fibrogenesis y el grado de inflamación hepática, así como también la entrada del virus al hepatocito, afectando el resultado y la progresión de la enfermedad. Entre los polimorfismos genéticos asociados al desarrollo y severidad de la infección del VHC se encuentran: la apolipoproteína E (apoE), genes involucrados en la respuesta inmune como el HLA-II, quimocinas (RANTES, MCP-1, MCP-2, MIP-1 α , CCR2, CCR3, y CCR5), así como sus ligandos; y el gen TNF- α , TGF- β 1, entre otros.

Palabras clave: Virus de la hepatitis C, predisposición genética, polimorfismos, apoE, quimocinas.

ABSTRACT

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. The natural course of chronic infection varies importantly between infected individuals. Most infections in adults are self-limited, with clearance of virus. However, some patients will develop chronic hepatitis that can progress to fibrosis and cirrhosis depending on a combination of genetic and environmental factors together with genetic and biological characteristics of HCV. The genetic variability that effects the progression and outcome of the disease depends on factors related to fibrogenesis, grade of hepatic inflammation, and virus binding. The genetic polymorphisms associated to the outcome and severity of the HVC infection are: apolipoprotein E (apoE), genes involved in the immune response, such as, HLA-II, chemokines (RANTES, MCP-1,MCP-2, MIP-1 α , CCR2, CCR3, CCR5) and their respective ligands, as well as TNF- α and TGF- β genes.

Keywords: hepatitis C virus, genetic susceptibility, polymorphisms, apoE, chemokines, TNF- α , TGF- β .

FACTORES INVOLUCRADOS EN LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR EL VHC

Los factores independientes relacionados con la severidad histológica y que favorecen un mayor daño hepático son: la edad al inicio de la enfermedad (el ser mayor a 50 años de edad), el tiempo de duración de la enfermedad, el consumo de alcohol y el género masculino (4). En una serie de estudios realizados por Freeman y colaboradores examinaron una serie de estudios que informan sobre el resultado y progresión de la enfermedad hepática crónica por el VHC (Tabla 1); entre los que se encuentran: la etnicidad del hospedero, género, obesidad, consumo de alcohol, tabaquismo, edad al inicio de la infección, modo de adquisición del virus, niveles de transaminasas, grado histológico, co-infección, genotipo viral, carga viral y diversidad de quasiespecies (3,5). No obstante, estos autores solo hacen referencia a los co-factores importantes para estimar el riesgo de cirrosis que puede presentar un individuo con la infección por el VHC.

Pero, ¿de qué depende que algunos pacientes con daño hepático por el VHC progresen rápidamente a fibrosis y cirrosis, y otros no? La respuesta a esta pregunta radica en la combinación de factores, genéticos y ambientales de un individuo, así como a las características genéticas y biológicas del agente causal (Figura 1). Es común que los factores ambientales y virales actúen en conjunto con la susceptibilidad genética del individuo para la inducción del daño hepático (6). Esta susceptibilidad se debe a la predisposición genética del individuo a través de alteraciones estructurales y funcionales de genes específicos de su propio genoma.

El resultado y progresión de la enfermedad crónica por VHC depende de la susceptibilidad genética del individuo, incluyendo factores que estimulan la fibrogenesis, el grado de inflamación hepática y la unión del virus a receptores en el hepatocito (7).

Estudios recientes relacionados con la predisposición genética se han orientado a la identificación de polimorfismos, y se plantean preguntas fundamentales tales como ¿por qué una misma enfermedad evoluciona de forma distinta entre los individuos? ¿Por qué la exposición al mismo agente, en este caso del VHC, induce enfermedad en algunas personas y en otras no?. Actualmente se sabe, que la presencia de ciertos polimorfismos genéticos, pueden determinar diferencias funcionales en relación a la respuesta a la infección por el VHC (8). La predisposición genética juega un papel muy importante en el desarrollo de las hepatopatías ya que entre más genes de riesgo posee un individuo para la enfermedad hepática, mayores serán sus posibilidades de llegar a presentar cirrosis en caso de consumo de alcohol o por infección viral.

FIGURA 1

FACTORES DETERMINANTES EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD. LA COMBINACIÓN DE LOS FACTORES AMBIENTALES CON LOS DEL AGENTE CAUSAL (VIRAL) ACTÚAN EN CONJUNTO CON LA SUSCEPTIBILIDAD DEL INDIVIDUO (GENÉTICA) PARA LA INDUCCIÓN DE DAÑO HEPÁTICO



POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y VHC

APO E

Recientemente se le ha dado particular interés a las lipoproteínas, especialmente a la apolipoproteína E (apoE) y su asociación con la evolución y severidad de la infección por VHC.

La apoE desempeña importantes funciones en el transporte y metabolismo de lípidos. Existen evidencias que sugieren que el ingreso del virus al tejido hepático puede ser a través de la unión del virus con el receptor apoE/apoB. Este receptor es el encargado de enviar a la partícula

FIGURA 2

GEN DE APOE. EN EL GEN DE APOE, EN EL EXÓN 4 SE LOCALIZAN LOS SITIOS POLIMÓRFICOS. SE OBSERVA LA SUSTITUCIÓN DE UNA C (ALELO E3) POR UNA T (ALELO E2) EN LA POSICIÓN 158; Y DE UNA T POR UNA C PARA EL ALELO E4 EN LA POSICIÓN 112. LOS DIFERENTES ALELOS POLIMÓRFICOS QUE SE OBSERVAN (2/2, 3/3, 4/4, 2/3, 2/4, 3/4) SON GENERADOS POR ENZIMAS DE RESTRICCIÓN Y VISTOS EN UN GEL (NO REPRESENTADOS).

Polifomismo de Apo E

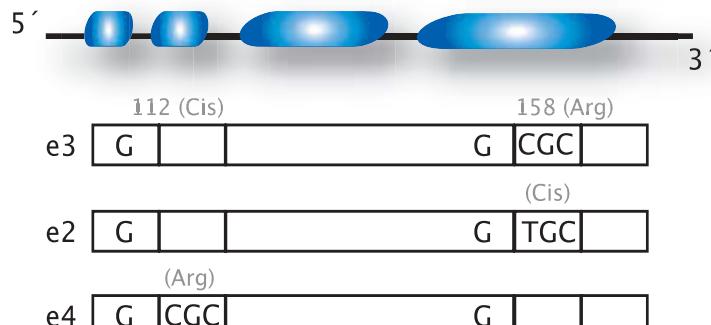
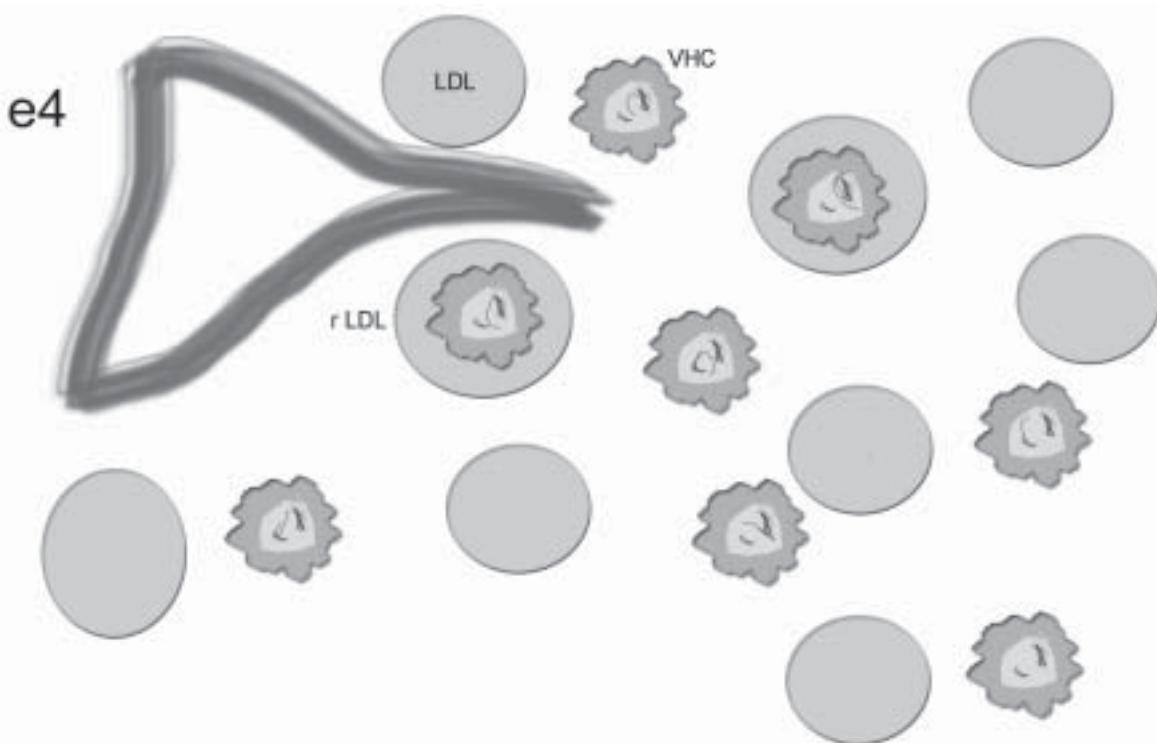


FIGURA 3

APOE Y VHC. EL SER PORTADOR DEL ALELO E4 DEL GEN APOE ESTA ASOCIADO A UN INCREMENTO EN LOS NIVELES SÉRICOS DE LDL. ESTA LIPOPROTEÍNA (LDL) ENTRA A LA CÉLULA POR MEDIO DE SU RECEPTOR LDLR, UNA MOLÉCULA QUE PUEDE SER UN MEDIADOR IMPORTANTE EN LA ENTRADA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.



lipoproteica VLDL al interior del hepatocito mediante endocitosis. Por este mismo mecanismo podría incorporarse el VHC al tejido hepático (9).

El gen de la apoE posee 3 alelos comunes: e2, e3, y e4 (Figura 2). En la población general el alelo predominante es el e3, mientras que el alelo e2 se encuentra en estados hipertrigliceridémicos (10) por lo que se ha asociado con el desarrollo más rápido de la cirrosis hepática comparado con los otros alelos de apoE.

Al alelo e4 se le asocia comúnmente con la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, en distintos estudios también se le ha reconocido como un genotipo protector ya que en el caso de las hepatopatías existe una evolución menos severa de la infección por VHC aun en presencia de otros cofactores (11, 12, 13).

Diversos estudios describen que el virus herpes simple y virus de la inmunodeficiencia humana interactúan con ApoE o sus componentes para evadir la respuesta inmune (11), facilitando aun más la re-infección. El efecto protector para el portador del alelo e4 de apoE se explicaría por el aumento en los niveles séricos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (14,15), que ingresan a la célula por medio de su receptor (LDLR), el cual también puede ser un intermediario para el ingreso del VHC (16) (Figura 3). La expresión de receptores LDLR sobre la superficie celular de los hepatocitos es inversamente proporcional a la concentración de LDL séricas (Figura 4). De esta manera, se puede explicar que,

aquellos individuos portadores del alelo e4, al tener aumentadas las LDL presentan menor ingreso del virus a los hepatocitos, ya que, disminuye por competencia el número de receptores del virus. Por este motivo, varios investigadores le consideran al e4 como *alelo protector*(11,17). En el caso de las isoformas e3 y e2, las cuales tienen una escasa afinidad por el receptor LDL (especialmente e2), no existe este mecanismo de competencia por los receptores, consecuentemente el VHC entra fácilmente al hepatocito.

Sin embargo, algunos otros autores como *Coperchot* presentan lo contrario en sus trabajos, donde la isoforma e4 se asocia con un aumento significativo de fibrosis hepática sin que dé una explicación plausible de este mecanismo (18,19).

Por lo anterior, es necesario realizar más estudios con un número de muestra mayor de individuos y realizarlos en población mexicana, ya que se ha observado que existen diferencias genéticas muy importantes de acuerdo a la raza y región geográfica.

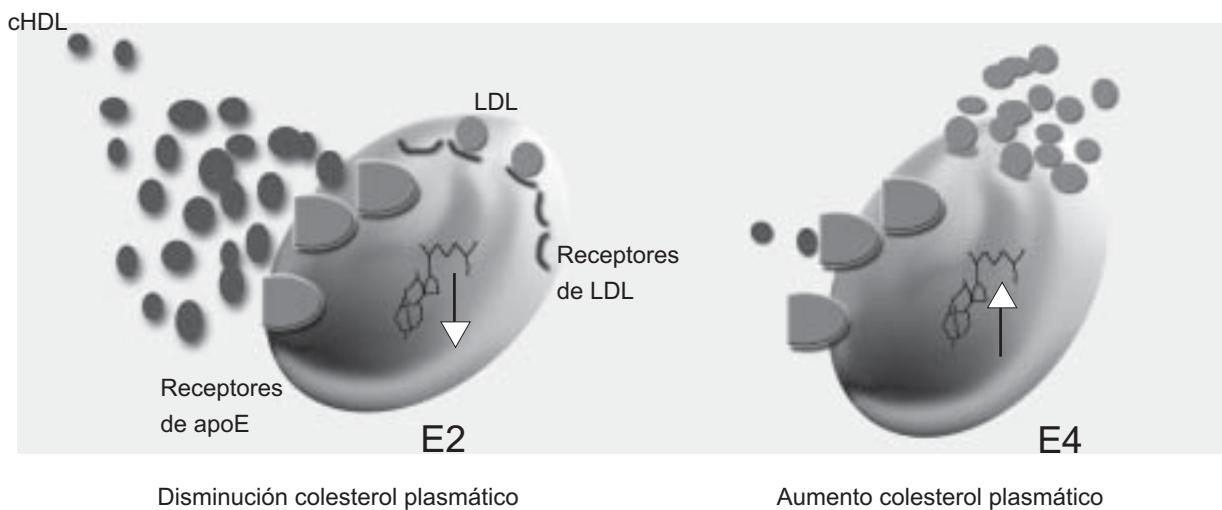
OTROS POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Polimorfismos involucrados en la respuesta inmune y citocinas

Otros polimorfismos genéticos que participan en la respuesta inmune como el antígeno leucocitario humano (HLA, del inglés human leucocitary antigen) se han relacionado con la susceptibilidad y resistencia a la infección por VHC(20). El

FIGURA 4

EFFECTO DE LAS ISOFORMAS DE APOE (E2, E3, E4) Y LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL), ASÍ COMO SUS RECEPTORES (rLDL). LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES rLDL SOBRE LA SUPERFICIE CELULAR DE LOS HEPATOCITOS ES INVERSAMENTE PROPORCIONAL A LA CONCENTRACIÓN DE LDL SÉRICAS. LA ISOFORMA E2 TIENE UNA AFINIDAD MUY REDUCIDA POR EL RECEPTOR DE LDL (<1%) COMPARADA CON LA ISOFORMA COMÚN (E3). ESTO PROVOCA UNA DISMINUCIÓN EN EL DEPÓSITO DE COLESTEROL INTRACELULAR, QUE SE ACOMPAÑA DE UN AUMENTO EN LA CANTIDAD DE RECEPTORES LDL. EN CAMBIO, E4 TIENE UNA MAYOR AFINIDAD Y PREFERENCIA POR LAS LDL, AUMENTÁNDOSE LOS DEPÓSITOS INTRACELULARES DE COLESTEROL Y UNA DISMINUCIÓN EN EL NÚMERO DE RECEPTORES DE LDL.

**TABLA I**

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PROGRESIÓN A CIRROSIS EN LA INFECCIÓN POR VHC.

Factor

- Etnicidad
- Género
- IMC
- Consumo de alcohol
- Edad al inicio de la enfermedad
- Modo de adquisición
- Niveles de transaminasas
- Grado de inflamación histológica
- Co-infección
- Genotipo viral
- Carga viral
- Diversidad de cuasi-especies

Progresión A Fibrosis-Cirrosis

- Japoneses
- Masculino
- Obesidad
- Exceso de alcohol
- > 50 años
- Transfusión sanguínea
- Elevadas
- > Inflamación activa
- VHB, VIH
- 1 (1b)
- Incremento

HLA presenta dos clases de alelos: clase I (HLA-1,2,3) y clase II (HLA-DRB1,-DQA1,-DQB1,-DPA1, y -DPB1) (Tabla 2). Existen estudios en los que se asocian los alelos DQB1*0301 y DRB1*1101, así como DRB1*04 y el DQA1*03 del HLA de tipo 2 con la eliminación viral (21,22,23).

Algunos estudios de polimorfismos genéticos del HLA han mostrado su relación con la respuesta inmune y la pro-

gresión del vhc (27) (Tabla 3). De estos, solo el alelo DRB181302 muestra efecto protector, ya que varios investigadores han observado que el alelo DRB1 (*1101) está asociado a una progresión lenta de la enfermedad por el vhc.

Citocinas

Otros polimorfismos genéticos asociados a la progresión y a la severidad de la enfermedad son aquellos que pertene-

TABLA II

ASOCIACIONES DE HLA CON LA ELIMINACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C. LA ELIMINACIÓN DEL VIRUS SE DEFINIÓ COMO AUSENCIA DEL VIRUS POR MÁS DE SEIS MESES. EL ALELO DQB1*0301 ES ASOCIADO CON LA ELIMINACIÓN VIRAL

Resultado (n)	Controles (n)	Población	Alelos asociados con resultado	Referencia
Eliminación (49)	Viremia persistente (55)	Europeos	DQA1*03, DQB1*0301, DRB1*04 asociación positiva y DQB1*0302 negativo	Cramp. <i>J Hepatol</i> , 1998;29(2)
Eliminación (25)	Viremia persistente (103)	Franceses caucásicos	DQB1*0301, DRB1*1101 positivos	Alric. <i>Gastroenterol</i> , 1997;113(5)
Eliminación (35)	Viremia persistente (135)	Ingleses	*0301, DRB1*11, positivos	Minton. <i>Infect Dis</i> , 1998;178(1)

Hepatology, 2000;31(4):824

TABLA III

ASOCIACIONES DE HLA CON LA PROGRESIÓN DEL VHC.

ALT normal; anticuerpos + (33)	ALT elevada (97)	Japoneses	DRB1*1302, DRB1*1101, DQB1*0604 asociación positiva	Kuzushita. <i>Hepatology</i> , 1998;2(1)
VHC crónico, sin cirrosis (50)	Cirrosis (67)	Japoneses	DRB1*0901, DQB1*0303 asociación positiva y DRB1*0405 y DQB1*0401 asociación negativa	Aikawa. <i>J Med Virol</i> , 1996;49(4)
VHC crónico, ALT normal (19)	Hepatitis crónica activa (49)	Japoneses	DR13	Kuzushita. <i>J Med Virol</i> , 1996;48(1)
Asintomático, anticuerpos + (30)	Enfermedad hepática crónica (51)	Desconocida	DR5	Peano. <i>Arch Int Med</i> , 1994;15a
VHC crónica, asintomático (13)	Enfermedad hepática crónica (119)	Japoneses	DRB1*1101, 0802,1302	Yasunami. <i>Hepatol Res</i> , 1997;7

Hepatology. 2000; Vol 31 (4): 824

cen a las distintas familias de citocinas como lo son la subfamilia α (CXC), subfamilia β (CC), subfamilia C y subfamilia CX3C. Recientemente se está estudiando el papel de estas citocinas en el curso de la enfermedad hepática.

La primera descripción de la presencia de quimocinas en pacientes con hepatitis viral fue en 1997, a partir de que Narumi y colaboradores encontraron concentraciones séricas incrementadas de IP-10 (CXCL10) y MPC-1 (CCL2) en pacientes con hepatitis C crónica (24). Posteriormente se

estudiaron otras quimocinas como la IL-8 (CXCL8) y SDF-1 (CXCL12), donde encontraron un incremento en el ARN mensajero de IL-8 a nivel intrahepático (25).

Otra de las quimocinas asociadas a la progresión y resultado de la enfermedad hepática por VHC es RANTES (del inglés regulated and normal T-cell expressed and secreted)(26), de cuyo receptor el CCR5 es candidato para determinar el curso y resultado de la infección. Hellier y colaboradores estudiaron 20 polimorfismos en los receptores

TABLA IV

ASOCIACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS CON EL RESULTADO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC.

Quimocina	Receptores	Polimorfismos estudiados	Efecto funcional
RANTES	CCR1, CCR3 CCR5, DARC	-28-403	Aumenta expresión RANTES
MCP-1	CCR2, CCR10	G-2518 A A-2076 T	Aumenta MCP-1 Desconocido
MCP-2	CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5	Q 46 K	Desconocido
MIP-1 α	CCR1, CCR5	Microsatélite	
<i>Receptores de quimocinas ligandos</i>			
CCR2	MCP-1,2,3,4	V 641	Desconocido
CCR3	RANTES, Eotaxin, MCP-4	T52C, C240T, T652A, G824A, T1052C	
CCR5	MIP-1 α , -1 β , RANTES, MCP-2,4	32A-2733G, G-2554T, G-2459A, T-2135C, C-2132T, A-2086G, C-1835T	Disminuye función receptor

Modificado de Hellier *et al.* *Hepatology*. 2003;38:1470.

de quimocinas (CCR5, CCR2 y CCR3) y sus ligandos (Tabla 4) observando que el polimorfismo -403 del gen RANTES se asocia significativamente con el grado de inflamación y fibrosis hepática(27). Estos resultados coinciden con otros estudios donde el incremento en la expresión del alelo -403 del gen RANTES (CCL5) se observa en pacientes con progresión clínica más agresiva de la infección crónica del VHC (28).

El papel que juegan algunas citocinas pro-inflamatorias en la enfermedad hepática es aún incierta, sobretodo tratándose de TNF α . La región promotora del gen TNF α presenta un polimorfismo bi-alelico en la posición -308 del sitio de la transcripción. Los estudios realizados en esta región se han asociado a la progresión de la enfermedad hepática. El genotipo G/G del gen TNF α se asocia al aumento de la fibrosis hepática en pacientes con infección por VHC (29,30,31).

Otra citocina predominante en la patogenia de la fibrosis hepática es el factor de crecimiento transformador beta 1 (TGF- β 1)(34), al cual se le atribuye la activación de las células estelares y a la producción de proteínas de la matriz extracelular (32). No obstante, las células estelares también producen citocinas anti-inflamatorias, particularmente la interleucina-10 (IL-10), la cual tiene importante actividad antifibrotica. Así que mientras algunas citocinas promueven la progresión a fibrosis, otras como la IL-10 disminuyen la inflamación y el grado de fibrosis hepática. Un estudio reciente demostró que pacientes con expresión disminuida de TNF α y alta expresión de IL-10 presentan una recuperación espontánea de la infección por VHC. Caruso propone en su estudio que el polimorfismo del gen TNF α en la posición -863 en pacientes con genotipo C/C presentan niveles disminuidos de IL-10, lo cual podría ser un ries-

go para la progresión de la enfermedad hepática. No obstante, algunos estudios han mostrado datos discrepantes(33) y sin significancia estadística por lo que creemos es necesario realizar estudios donde se analicen todas estas citocinas tanto pro-inflamatorias como las anti-inflamatorias en diferentes etapas de la enfermedad hepática causada por el VHC en nuestra población.

CONCLUSIÓN

Los polimorfismos de genes específicos juegan un papel muy importante en la progresión de la enfermedad hepática actuando de manera conjunta con factores virales. De mayor relevancia son los factores ambientales actuando sobre la susceptibilidad genética de cada individuo desencadenando la enfermedad. Asimismo, los polimorfismos genéticos son quizás el punto clave en la progresión de la enfermedad hepática (fibrosis – cirrosis) causada por el VHC.

Las diferentes isoformas del gen de la apoE están asociadas al resultado de la enfermedad hepática causada por el VHC. Mientras que un alelo es protector (e4) otros contribuyen a la enfermedad severa. Las citocinas involucradas en la respuesta inflamatoria como TNF α , parece participar importantemente en la evolución de la enfermedad hepática, así como otras citocinas involucradas en el resultado de la misma. Tan importante es el factor genético que influye en la susceptibilidad a la enfermedad como lo son los factores ambientales. La interacción de ambos se combina positiva o negativamente en el resultado de la enfermedad hepática por el VHC.

Los polimorfismos genéticos podrán proveer información clave en la patogénesis de cualquier enfermedad. Lo que corresponde a las hepatitis virales será una herramienta valiosa para el pronóstico de la enfermedad desde su inicio,

ya que son las bases del conocimiento molecular que se requiere para manejar la fisiopatología clínica, permitiendo con esto evitar en lo posible las complicaciones que se presentan frecuentemente. Asimismo, podrá explicar la causa de la muerte antes de desarrollarse carcinoma hepatocelular en nuestra población por la infección del VHC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. 1999;74:421-428. Disponible en: www.who.int/wer
- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH. Interrelationship of blood transfusion non-A, non-B hepatitis, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1990;12:671-675.
- Freeman AJ, Kaldor MG, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatol*, 2003;10(4):285-293.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*, 1997;349:825-832.
- Minuk GY. The influence of host factors on the natural history of chronic hepatitis C viral infections. *J Viral Hepatol*, 1999;6:271-276.
- Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*, 2002;36:S47-S56.
- Marcus Muhlbauer, Bosserhoff, Hartmann, Thasler, Weiss, Herfarth, Lock, Scholmerich, Hellerbrand. A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease. *Gastroenterology*, 2003;125:1085-1093.
- Ladero JM. Quimocinas en enfermedades hepáticas: ¿Un nuevo campo de estudio del polimorfismo genético? *Rev Española Enf Digest*, 2003;95(9):599-602.
- Angello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1999;96:12766-12771.
- A. Biología molecular en gastroenterología y hepatología. *Biología Molecular en la Clínica*. McGraw-Hill Interamericana, 2000. Págs. 153-166.
- Wozniak MA, Itzhaki RF, Faragher EB, James MW, Ryder SD, Irving WL, Trent HCV study group. Apolipoprotein E-epsilon 4 protects against severe liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology*, 2002;36(2):456-63.
- Wozniak MA, Itzhaki RF, Faragher EB, James MW, Ryder SD, Irving WL. Apolipoprotein E-e4 protects against severe liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology*, 2002;36:456-463.
- Itzhaki RF, Irving WL, Wozniak MA. Apolipoprotein E and Hepatitis C virus. *Hepatology*, 2003;50:354-1060.
- Carmena R, Ordovas JM. Apolipoproteína E. Hiperlipidemias. *Clinica y Tratamiento*. Doyma. 1999. Págs. 45-63.
- Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*, 1998;8:1-21.
- Escolar JL, Pinzón JL. Infección y lipoproteínas. *Enferm Infect Microbiol Clin*, 2000;18:83-86.
- Itzhaki R. ApoE involvement in other diseases. *Current research*. Disponible en: www2.umist.ac.uk
- Corpechot C, Benlian P, Barbu V, Chazouilleres O, Poupon RE. Apolipoprotein E polymorphism a marker of disease severity in primary biliary cirrhosis. *J hepatol*, 2001;35:324-328.
- Mueller T, Gebner R, Sarrazin C, Graf C, Halangk J, Witt H, Köttgen E, Wiedenmann B and Berg T. Apolipoprotein E4 allele is associated with poor treatment response in hepatitis C virus (HCV) genotype 1. *Hepatology*, 2003 Dec;1592.
- Sasaki K, Tsutsumi A, Wakamiya N, Ohtani K, Susuki Y, Watanabe T. Mannose-binding lectin polymorphisms in patients with hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterology*, 2000;35:960-965.
- Cramp ME, Carucci P, Underhill J, Naoumov NV, Williams R, Donaldson. Association between HLA class II genotype and spontaneous clearance of hepatitis C viremia. *J Hepatol*, 1998;29(2):207-213.
- Alric L, Fort M, Izopet J, Vinel JP, Charlet JP, Selves J, Puel J. Genes of HLA class II influence the outcome of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 1997;113(5):1675-1681.
- Minton J, Smillie D, Neal KR, Irving WL, Underwood JCE, James. Association between MHC class II alleles and clearance of circulating hepatitis C virus. *J Infect Diseases*, 1998;178(1):39-40.
- Narumi S, Tominaga Y, Tamaru M, Shimai S, Okumura H, Nishioji K. Expression of IFN-inducible protein-10 in chronic hepatitis. *Journal Immunology*, 1997;158:5536-5544.
- Shimoda K, Begum NA, Shibata K, Mori M, Bonkovsky HL, Banner BF. Interleukin-8 and hIRH mRNA expression and histological activity index in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1998;28:108-115.
- Fernández A, García Monzón. Papel de las quimocinas en la patogenia de las enfermedades hepáticas. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2003;95(9):607-613.
- Hellier, Frodsham, Hnning, Klenerman, Knapp, Ramaley, Satsangi, Wright, Zhang, Thomas, Thursz and Hill. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection. *Hepatology*, 2003;38(6):1468-1476.
- Promrat K, McDermott DH, González CM, Kleiner DE, Koziol DE. Association of chemokine system polymorphisms with clinical outcomes and treatment responses of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2003;124:352-360.
- Jones DE, Watt FE, Grove J, Newton JL, Daly AK, Gregory WL. TNF alfa promoter polymorphism in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 1999;30:232-236.
- Tanaka A, Quaranta S, Mattalia A, Coppel R, Rosina and Manns. The TNF-alpha promoter correlates with progression of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 1999;30:826-829.
- Yee LJ, Tang J, Herrera J, Kaslow RA, Van Leeuwen DJ. FNT gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection. *Genes Immun*, 2000;1:386-390.
- Bedossa P, Paradis V. Transforming growth factor-beta: a key-role in liver fibrogenesis. *J Hepatol*, 1995;22(suppl):37-42.
- Susanne Knapp, Branwen J.W.Henning. Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection. *Immunogenetics*, 2003;55:362-369.
- Castilla A, Prieto J, Fausto N. Transforming growth factors beta 1 and alpha in chronic liver disease. *NEJM*, 1991;324:933-940.

Maclovía Vázquez Van Dyck¹

Sonia María Román Maldonado²

José Luis Vázquez Castellanos³

Arturo Panduro Cerdá⁴

¹ Pasante del Doctorado de Biología Molecular en Medicina. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

² Profesor Investigador Titular A. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

³ Profesor Investigador Titular B. Departamento de Salud Pública. Centro Médico Nacional de Occidente.

⁴ Profesor Investigador Titular C. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

CORRESPONDENCIA

Maclovía Vázquez Van Dyck.

Pasante del Doctorado de Biología Molecular en Medicina. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

Hospital # 278, Guadalajara, Jalisco 44280.

Tel/fax (33) 36-14-7743

Correo electrónico: mavivv@hotmail.com

Conflictivo de interés no declarado