

ARTÍCULO ORIGINAL

Distribución del genotipo de la IL-28B rs12979860 en pacientes con hepatitis C crónica estudiados en la Fundación Clínica Médica Sur

Nancy Aguilar-Olivos,* Miguel Motola-Kuba,* Carlos Andrés Briones-Torres,**
Javier Lizardi-Cervera,* Nahum Méndez-Sánchez,* Misael Uribe*

RESUMEN

Antecedentes. En pacientes con infección crónica por VHC se ha descrito el polimorfismo de nucleótido único (PNU) de la IL-28B rs12979860 como un importante predictor de respuesta al tratamiento con ribavirina e interferón pegilado alfa (IFN alfa). Los portadores del polimorfismo CC presentan porcentajes > 80% de respuesta viral sostenida (RVS). Los pacientes con el polimorfismo TT presentan las tasas menores, alrededor de 40% de RVS, y los pacientes CT presentan tasas intermedias de RVS. **Objetivo.** Determinar la distribución de los polimorfismos de la interleucina 28B (IL-28B) rs12979860 en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) estudiados en la Fundación Clínica Médica Sur. **Material y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en la Fundación Clínica Médica Sur para determinar la distribución de los genotipos de la IL-28B rs12979860 realizados en el Laboratorio de Patología Clínica en pacientes con VHC crónica. **Resultados.** De marzo 2011 a diciembre 2012 se realizaron 59 determinaciones del genotipo de la IL-28B rs12979860. El 25% (15/59) presentó el polimorfismo CC, 51% (30/59) el CT y 24% (14/59) el TT. **Conclusiones.** En la población estudiada se observó un alto porcentaje de pacientes con polimorfismos asociados a bajas tasas de RVS al tratamiento con IFN alfa y ribavirina. El genotipo CC asociado a mejores tasas de RVS sólo se encontró en 25% de los pacientes.

Palabras clave. México. Epidemiología. Polimorfismo de nucleótido único. Hepatitis viral.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, más de 130 millones de personas están infectadas por el VHC. Aproximadamente del 70 al 80% desarrolla una infección crónica.^{1,2} La hepatitis cróni-

ABSTRACT

Background: In patients with chronic HCV, it has been described the single nucleotide polymorphism (SNP) rs12979860 IL-28B as an important response predictor to the treatment with ribavirin and pegylated interferon alpha. CC polymorphism carriers have ratios > 80% of sustained viral response (SVR). Patients with TT polymorphism have lower rates of SVR with 40% of treatment response and CT polymorphism has intermediate SVR rates. **Objective.** To determine the distribution of interleukin 28B (IL-28B) rs12979860 polymorphisms in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) studied at Fundación Clínica Médica Sur. **Material and methods.** A retrospective and descriptive study was developed at Fundación Clínica Médica Sur to determine the distribution of genotypes of IL-28B rs12979860 in patients with chronic HCV. It was collected and analyzed the results of the IL-28B polymorphism rs12979860, demographic, clinical and virological features. **Results.** 59 determinations of IL-28B genotype of rs12979860 were performed from March 2011 to December 2012. The analysis showed 25% (15/59) of CC, 51% (30/59) of CT and 24% (14/59) of TT polymorphisms. **Conclusions.** The population studied showed a high percentage of polymorphisms associated with lower rates of SVR to interferon and ribavirin. The CC was only found in 25% of patients.

Key words. Mexico. Epidemiology. Single nucleotide polymorphism. Viral hepatitis.

ca por VHC es una de las causas más comunes de cirrosis y hepatocarcinoma, por lo que el objetivo primario del tratamiento es prevenir estas complicaciones.^{2,3}

El tratamiento estándar de la infección crónica por VHC se basa en la combinación de IFN alfa y ribavirina durante

* Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad, Fundación Clínica Médica Sur.

**Departamento de Patología Clínica, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

Nahum Méndez Sánchez, MD, MSc, PhD, FACG, AGAF

Departamento de Investigación Biomédica, Gastroenterología & Unidad de Hígado, Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra, Deleg. Tlalpan. C. P. 14050, Ciudad de México, México.

Tel.: (+5255) 5424-7200. Ext. 4215. Fax: (+5255) 5666-4031.

Correo electrónico: nmendez@medicasur.org.mx

24 a 48 semanas, de acuerdo con el genotipo del VHC.⁴ El éxito de la terapia se evalúa por la negatividad del RNA viral a las 24 semanas después del término del tratamiento, lo que se define como RVS. La RVS ha demostrado ser el mejor predictor de la respuesta al tratamiento a largo plazo.⁵

La RVS obtenida con el tratamiento estándar depende de factores virales y del huésped. Los factores virales claramente identificados son el genotipo del VHC y la carga viral. Por otro lado, parece ser que la edad, el género, la resistencia a la insulina, el grado de fibrosis hepática y las características genéticas son los principales factores del huésped que pueden predecir las tasas de RVS.

En relación con el impacto de la genética en la respuesta al tratamiento estándar, Ge, et al. realizaron el primer estudio de asociación del genoma completo en una cohorte de pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 tratados con IFN alfa 2a o 2b y ribavirina con el fin de encontrar variaciones genéticas relacionadas con la RVS. Estos autores observaron que los pacientes con una adecuada RVS presentaban ciertos PNU localizados

cerca de la región genética que codifica para la IL-28B. El PNU sr12979860 ha sido el más relacionado con mayores tasas de RVS, y su polimorfismo se genera de la combinación de citosina (C) o timina (T), por lo que se pueden formar tres polimorfismos CC, CT o TT.⁶

Se han realizado varios estudios para evaluar el impacto del polimorfismo de la IL-28B rs12979860 en el tratamiento de pacientes con infección crónica con VHC. Los resultados han mostrado que los portadores del polimorfismo CC presentan porcentajes de RVS > 80%, con tratamiento basado en IFN alfa y ribavirina, por lo que se considera como el polimorfismo que más favorece la respuesta a este tratamiento. Los pacientes con el polimorfismo TT presentan una disminución de la RVS con tasas alrededor de 40% y, finalmente, los pacientes con la combinación CT han mostrado tasas intermedias aproximadamente con 50% de RVS.

El objetivo de este trabajo fue determinar la distribución de los genotipos de la IL-28B rs12979860 en pacientes con infección crónica por VHC estudiados en la Fundación Clínica Médica Sur.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con determinación del polimorfismo de la IL28B rs12979860.

Paciente	Género	Edad (años)	IL-28B	Paciente	Género	Edad (años)	IL-28B
1	M	63	CT	30	F	56	CC
2	M	48	CT	31	F	39	CT
3	M	55	CT	32	M	42	CT
4	M	32	CC	33	F	82	CC
5	F	60	CT	34	M	65	CT
6	M	49	TT	35	F	60	TT
7	F	47	TT	36	F	69	CT
8	F	72	CC	37	M	46	CT
9	M	51	TT	38	F	68	CT
10	M	44	CT	39	F	71	CC
11	M	39	CT	40	M	43	TT
12	F	45	CC	41	F	65	CT
13	F	67	TT	42	F	60	CC
14	M	60	CT	43	F	58	CC
15	M	50	CT	44	M	39	TT
16	M	53	CT	45	F	46	TT
17	F	36	CT	46	F	62	CC
18	M	52	TT	47	F	79	CC
19	M	66	CT	48	F	61	TT
20	F	33	CT	49	F	61	CT
21	M	59	CT	50	F	69	CT
22	F	69	CT	51	M	56	CT
23	F	65	TT	52	F	79	CT
24	F	44	CT	53	F	71	CC
25	F	63	CT	54	F	51	TT
26	F	58	CC	55	F	59	TT
27	F	55	CC	56	F	60	CT
28	F	34	CC	57	M	43	TT
29	F	65	CT	58	M	29	CT
				59	M	55	CC

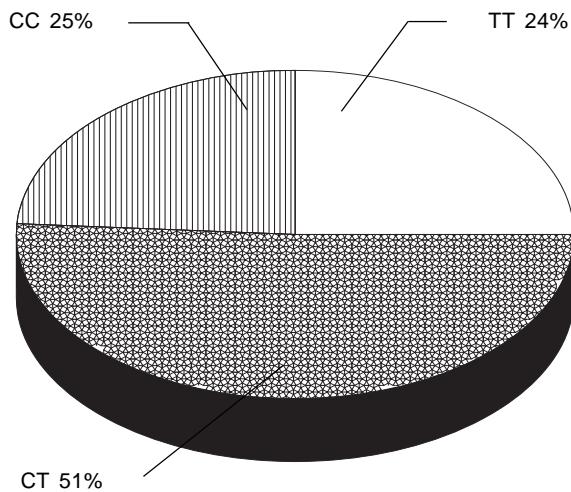


Figura 1. Distribución de los polimorfismos de la IL-28B rs12979860. Se incluyeron 59 pacientes con infección crónica por VHC. El 25% (15/59) fueron homocigotos CC, 51% (30/59) heterocigotos CT y 24% (14/59) homocigotos TT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo para determinar la distribución de los genotipos de la IL-28B (rs12979860) realizados en el laboratorio de patología clínica de la Fundación Clínica Médica Sur en pacientes con diagnóstico de infección crónica por VHC.

La recolección de los datos se realizó de marzo de 2011 a diciembre de 2012. Se solicitaron todos los estudios de polimorfismo de la IL-28B rs12979860 y se obtuvieron sus variables demográficas.

La determinación del polimorfismo de la IL-28B rs12979860 se realizó en DNA obtenido a partir de sangre periférica mediante el ensayo de discriminación alélica por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, empleando sondas específicas fluorescentes para los alelos C y T del PNU rs12979860 (AccuType IL28B).

RESULTADOS

De marzo de 2011 a diciembre de 2012 se realizaron 59 determinaciones del genotipo de la IL28B rs12979860. Las mujeres representaron el 61% de la población, la edad promedio del grupo de estudio fue de 55.6 años con rango de 29 a 82 años (Tabla 1). El análisis de la distribución de los resultados de los polimorfismos de la IL28B rs12979860 mostró que el 25% (15/59) fueron homocigotos CC, 51% (30/59) heterocigotos CT y 24% (14/59) homocigotos TT (Figura 1).

DISCUSIÓN

El PNU sr12979860 se encuentra localizado cerca de la región codificante para la IL-28B, dentro del conjunto de genes que codifican para el interferón lambda 3. Los interferones lambda son un grupo de citocinas antivirales endógenas con función similar al IFN alfa.⁷

En pacientes con VHC genotipo 1, se ha demostrado que la respuesta viral rápida (RVR), la edad del paciente, la alta carga viral ($> 400,000$ a $800,000$ UI/mL) y el genotipo de la IL-28B, principalmente el rs12979860, tienen efecto significativo sobre la RVS. En pacientes sin RVR, de edad avanzada y con presencia del alelo T, se observa la presencia de efectos negativos significativos sobre la probabilidad de RVS. Por otro lado, el polimorfismo CC se ha asociado con fases tempranas de la depuración viral, por ejemplo, se ha observado que la magnitud de la caída de la carga viral a las 24 h después de una carga única de nueve mega-unidades de IFN alfa es casi dos veces mayor en los pacientes con el polimorfismo CC, en comparación con los que poseen el TT.⁸

En México, la prevalencia de los polimorfismos de la IL-28B rs12979860 se ha estudiado en pacientes de otras instituciones. La cohorte más grande incluyó 205 pacientes infectados por VHC genotipo 1. En esta población, la prevalencia del polimorfismo rs12979860 CC, CT y TT fue de 19.5%, 62.0% y 18.5%, respectivamente.⁹ Un estudio más reciente, diseñado para evaluar la RVS con base en el polimorfismo de la IL-28B en 83 pacientes mexicanos con infección crónica por VHC, mostró que la distribución de los polimorfismos CC, CT y TT fue de 24%, 41% y 35%, respectivamente.¹⁰ Los resultados obtenidos en este trabajo muestran una prevalencia de CC de 25%, de CT de 51% y de TT de 24%. Se observa una tendencia hacia las mismas proporciones, sobre todo en relación con el polimorfismo CC; sin embargo, se debe considerar que el número de pacientes incluidos en este estudio es menor.

Con los resultados obtenidos hasta el momento, podemos sugerir que aproximadamente de 75 al 80% de la población mexicana con infección crónica por VHC presenta polimorfismos de IL-28B rs12979860 asociados a tasas de 40% al 50% de RVS con tratamiento basado en IFN alfa y ribavirina. En menor proporción, 20% a 25%, se expresa el genotipo favorable CC, con reportes en la literatura de tasas de RVS de hasta más de 80%.

CONCLUSIONES

En la población con infección crónica por VHC, estudiada en la Fundación Clínica Médica Sur, se observó que

la mayoría de los pacientes presentan polimorfismos asociados a bajas tasas de RVS al tratamiento con interferón y ribavirina. El genotipo CC, que presenta mejor respuesta a este tratamiento, sólo se encontró en 25% de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos el apoyo brindado por el departamento de patología clínica del hospital Médica Sur para el desarrollo de este trabajo.

ABREVIATURAS

- PNU: polimorfismo de nucleótido único.
- RVS: respuesta viral sostenida.
- VHC: virus de la hepatitis C.
- IFN **alfa**: interferón pegilado alfa.
- RVR: respuesta viral rápida.
- RNA: ácido ribonucleico.
- C: citosina.
- T: timina.

REFERENCIAS

1. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284(4): 450-6.
2. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005; 9(3): 383-98.
3. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006; 3(2): 47-52.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55(2): 245-64.
5. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49(4): 1335-74.
6. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461(7262): 399-401.
7. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139(6): 1865-76.
8. Stättermayer AF, Stauber R, Hofer H, Rutter K, Beinhardt S, Scherzer TM, Zinober K, et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(4): 344-50.
9. Sixtos-Alonso MS, Ávalos Martínez R, Dehesa-Violante M, Sandoval-Salas R, García Juárez I, Chávez Ayala A, et al. Distribution of RS12979860 IL28B gene polymorphism in mexican patients with chronic HCV infection. *Ann Hepatol* 2011; 10(3): 382-411.
10. Martínez-Gómez LE, Chávez-Tapia NC, Burguete-García AI, Aguilar-Olivos N, Madrid-Marina V, Román-Bahena M, Orbe-Orihuela C, et al. IL28B polymorphisms predict the response to chronic hepatitis C virus infection treatment in a Mexican population. *Ann Hepatol* 2012; 11(6): 876-81.