

Polimorfismos cercanos al gen IL28B y su relación con la infección con el virus hepatitis B

Mauricio Venegas S., Claudio Torres B., Javier Brahm B.

Sección de Gastroenterología, Depto. de Medicina, HCUCH.

SUMMARY *Three top single-nucleotide polymorphisms (rs12979860, rs12980275 and rs8099917) near to IL28B gene have been associated to spontaneous or relate to treatment-induced hepatitis C virus clearance. The role of this polymorphism is less known in hepatitis B virus (HBV) infection. Some studies have been focused to relate IL28B variants and clinical course of HBV infection, found discordant results. In relation to treatment for HBV, it has been shown an association between IL28B polymorphisms and response to therapy with Peginterferon.*

La infección por el virus hepatitis B (VHB) representa un importante problema de salud pública. Se estima que en todo el mundo alrededor de 400 millones de individuos presentan infección crónica con este agente⁽¹⁾. En Chile la portación de VHB llega hasta el 0,3% en adultos, lo que permite predecir que aproximadamente 34.000 personas mayores de 15 años se encuentran infectadas⁽²⁾.

En adultos el espectro de presentación de la enfermedad es muy amplio. Entre 5 y 10% de los adultos inmunocompetentes que tienen una infección aguda por VHB evolucionarán a hepatitis crónica, con distintos grados de enfermedad hepática y progresión, dentro de los cuales destaca hepatitis crónica inactiva, hepatitis crónica activa, cirrosis y el desarrollo de carcinoma hepatocelular⁽³⁾.

Desde el punto de vista virológico, el VHB es un virus ADN de 42 nm que pertenece a la familia *Hepadnaviridae* y cuya alta variabilidad genética ha llevado a su clasificación en al menos 8 genotipos, designados desde la A hasta la H⁽⁴⁾. Los distintos genotipos muestran diferente distribución geográfica a nivel mundial. En América Central y Sudamérica el genotipo más prevalente es el F, seguido por los genotipos A y D⁽⁵⁾. En Chile hemos publicado un estudio de prevalencia de los genotipos de VHB en pacientes con infección crónica en Santiago, donde el genotipo F fue encontrado en el 84 % de 131 muestras analizadas⁽⁶⁾.

Recientemente, estudios realizados en el extranjero y en Chile han descrito tres polimorfismos de nucleótido único (SNPs) cercanos al gen IL28B que se asocian a la eliminación del virus hepatitis C

(VHC) genotipo 1 mediada por tratamiento con PegInterferón- α (PegIFN α) más ribavirina^(7,8). Estos polimorfismos son rs12979860, rs12980275 y rs8099917 y los genotipos de buena respuesta son CC, AA y TT, respectivamente. De igual forma, algunos de estos polimorfismos también han sido asociados a la resolución espontánea de la infección por VHC⁽⁹⁾.

El gen IL28B está ubicado en el cromosoma 19 y codifica para el interferón lambda 3 (IFN- λ 3), el cual pertenece a la familia de interferones tipo III, al igual que los IFNs λ 1 y λ 2. Es sabido que los interferones tipo III exhiben una inhibición de la replicación del VHB y VHC, y además comparten las vías de transducción de señales intracelulares con el IFN α ⁽⁹⁾. Sin embargo, hasta la fecha se desconocen los mecanismos por los cuales los polimorfismos cercanos al gen IL28B influyen en la respuesta al tratamiento antiviral.

Por lo anterior, también están surgiendo estudios que buscan relacionar los polimorfismos de IL28B con la infección con el VHB, los cuales han estado enfocados a establecer si influyen en el curso de la infección o si se relacionan con la respuesta al tratamiento antiviral con PegIFN α , tema que se revisará en este artículo.

POLIMORFISMOS DE IL28B Y CURSO DE LA INFECCIÓN POR VHB

Un estudio reciente en Norteamérica abordó específicamente el rol del SNP rs12979860 dentro de la región del gen IL28B, en la eliminación espontánea del VHB. Se estudiaron 226 pacientes con infección persistente por VHB y se compararon con 384 pacientes que se habían recuperado de la infección, dentro de los cuales el 75% eran caucásicos y 20% de raza negra. El SNP rs12979860 no mostró diferencias en ambos grupos o en el análisis estratificado por etnia⁽¹⁰⁾.

En otro trabajo realizado en China, se estudiaron 203 pacientes con infección crónica por VHB, 203 pacientes con VHB recuperada y 203 sujetos sanos, buscándose el rol potencial de los SNPs de IL28B en el curso de la infección⁽¹¹⁾. Los autores no encontraron una asociación entre la infección persistente por VHB y los SNPs rs12979860, rs12980275 y rs8099917 evaluados en el trabajo. Sin embargo, entre los pacientes con infección crónica por VHB, de quienes se disponía de las cargas virales (93 con alta carga viral definida como niveles de DNA ≥ 5 log y 90 con baja carga viral definida como niveles de DNA ≤ 5 log), se observó que la portación de genotipos favorables (rs12979860 CC, rs12980275 AA y rs8099917 TT) era más frecuente en pacientes con cargas virales más bajas. Interesantemente, en el mismo trabajo también se encontró una asociación entre los polimorfismos favorables y niveles de transaminasas más bajas⁽¹¹⁾.

Los resultados anteriores contrastan con otro trabajo hecho en Shangai en que sólo analiza el SNP rs12979860 en 651 pacientes con infección persistente con VHB (387 con cirrosis hepática y 264 sin cirrosis) y 226 sujetos sanos que se recuperaron de la infección⁽¹²⁾. En este caso se evaluaron parámetros como eliminación del HBsAg, eliminación del HBeAg, niveles de carga viral y relación con la aparición de cirrosis, sin encontrarse diferencias significativas en los grupos estudiados.

Similares resultados se encontraron en un estudio español realizado en pacientes con coinfección con VIH, de los cuales 49 tenían infección crónica por VHB y 49 que resolvieron la infección evidenciada por la presencia de anti-HBs y anti-HBc. Tampoco mostró diferencias entre las distintas variantes del SNP rs12979860⁽¹³⁾.

Por último, un estudio evaluó el rol de los SNPs de IL28B en la predicción de desarrollo de hepatocarcinoma (HC) relacionado a la infección por VHB⁽¹⁴⁾. En este trabajo realizado en Beijín, se

estudiaron los 3 SNPs en 330 sujetos (154 pacientes con HC por VHB, 86 pacientes con VHB sin HC, 43 pacientes con infección autolimitada y 47 controles sanos). Los autores encontraron una asociación entre rs12979860 en que el genotipo homocigoto CC era más frecuente en sujetos controles (91,5%) que en pacientes con HC por VHB (74,7 %) ($P = 0.01$). Se estableció además que los pacientes portadores del alelo T (en la forma de homo o heterocigoto) tenían un mayor riesgo de desarrollo de HC ($p = 0,04$)⁽¹⁴⁾.

POLIMORFISMOS DE IL28B Y RESPUESTA A TRATAMIENTO EN VHB

Para el tratamiento de la infección crónica por VHB, en Chile los fármacos de primera línea son el PegIFN α , el entecavir y el tenofovir⁽¹⁵⁾. Estas drogas pueden ser utilizadas en pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivos o HBeAg negativos. En el caso de pacientes HBeAg positivo, el objetivo de la terapia va encaminado a obtener la negativización del HBeAg y seroconversión a anti-HBeAg, lo cual se asocia a un beneficio clínico persistente. La negativización de HBsAg es también un objetivo deseable, pero es una situación infrecuente en la práctica clínica. En términos prácticos el objetivo de la terapia en pacientes HBeAg positivos es lograr: a) La negativización o seroconversión del HBeAg; b) La normalización de las transaminasas y c) Mantener una carga viral ADN-VHB indetectable o muy baja⁽¹⁶⁾.

Las principales ventajas del PegIFN α comparado con las otras opciones antivirales son su duración de tratamiento acotada (idealmente 48 semanas), la ausencia de selección de mutantes resistentes, una respuesta viral más durable que con antivirales orales (pérdida del HBeAg en el 33% de los casos tratados) y la eliminación del HBsAg en una proporción mayor que con antivirales orales (8% de los tratados)⁽¹⁷⁾.

Los mejores candidatos con VHB para un tratamiento con PegIFN α son pacientes jóvenes, motivados, sin comorbilidad, que tengan una enfermedad hepática compensada, con carga viral $< 10^9$ copias/mL, preferentemente con genotipo A y B, con ALT elevadas de al menos 2 veces sobre el límite normal, que no deseen mantenerse con tratamiento prolongado y en los que la aparición de resistencias puede limitar opciones terapéuticas futuras^(18,19).

Además de estos factores pronósticos de respuesta terapéutica, recientemente se identificó un factor genético como posible predictor del éxito del tratamiento de VHB con PegIFN α . En un estudio multicéntrico realizado con pacientes con infección crónica por los genotipos A, B, C o D de VHB, provenientes de Holanda, Alemania y China, se demostró que los SNPs rs12979860 y rs12980275 cercanos al gen IL28B están fuertemente asociados a la respuesta a la terapia con PegIFN α ⁽²⁰⁾. Esta asociación fue encontrada en aquellos pacientes que estaban infectados con los genotipos A, B o C de VHB. Los pacientes que eran homocigotos CC para el SNP rs12979860 u homocigotos AA para el SNP 12980275 en el gen IL28B, presentaban tasas de eliminación del HBeAg (objetivo principal de la terapia) muy superiores al compararlas con los pacientes con genotipos CT/TT o AG/GG en estos SNPs, respectivamente ($p < 0,001$)⁽¹¹⁾. En el caso del genotipo D de VHB, dicha asociación no fue descrita, pero se sabe que este genotipo es de muy baja respuesta frente al uso de PegIFN α ⁽¹⁹⁾.

Más recientemente, en un estudio italiano realizado en 101 pacientes con hepatitis crónica por VHB, principalmente genotipo D (92%), pero con HBeAg negativo, se demostró que la pérdida del HBsAg se asoció al polimorfismo de IL28B rs12979860 cuando el tratamiento fue realizado con PegIFN α . En efecto, después del seguimiento por una mediana de 11 años post terapia, 21 pacientes (21%) eliminaron el HBsAg, incluyen-

do 15 quienes desarrollaron títulos de anti-HBs >10 IU/ml. 48 pacientes (47%) tenían genotipo CC, 42 (42%) eran genotipo CT y 11 (11%) genotipo TT. La tasa de eliminación del HBsAg fue de 29% (n=14) en los genotipos CC, comparado con 13% (n=7) en portadores de genotipos no-CC (p=0.039).

Como se puede observar, los estudios de asociación entre polimorfismos de IL28B y VHB sólo han abarcado 4 de los 8 genotipos de VHB existentes. Considerando que el genotipo F el más prevalente en nuestro medio y no habiendo estudios al respecto, resulta interesante la realización de una experiencia local.

REFERENCIAS

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
2. Pereira SA, Valenzuela BMT, Mora J, Vera L. Situación actual de la hepatitis B en Chile. *Rev Med Chile* 2008;136:725-32.
3. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis b virus infection. *Hepatology* 2009;49:S45-S55.
4. Doo EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Clin Liver Dis* 2010;14:397-408.
5. Devesa M, Pujol FH. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Res* 2007;127:177-84.
6. Venegas M, Muñoz G, Hurtado C, Alvarez L, Velasco M, Villanueva RA *et al.* Prevalence of hepatitis B virus genotypes in chronic carriers in Santiago, Chile. *Arch Virol* 2008;153:2129-32.
7. Lange CM, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55:692-701.
8. Venegas M, Villanueva RA, González K, Brahm J. IL28B polymorphisms associated with therapy response in Chilean chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol* 2011;17:3636-9.
9. Clark PJ, Thompson AJ. Host genomics and HCV treatment response. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:212-22.
10. 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.
11. Li W, Jiang Y, Jin Q, Shi X, Jin J, Gao Y *et al.* Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population. *Liver Int* 2011;31:1118-26.
12. Peng LJ, Guo JS, Zhang Z, Shi H, Wang J, Wang JY. IL28B rs12979860 polymorphism does not influence outcomes of hepatitis B virus infection. *Tissue Antigens* 2012;79:302-5.
13. Martín-Carbonero L, Rallón NI, Benito JM, Poveda E, González-Lahoz J, Soriano V. Does Interleukin-28B Single Nucleotide Polymorphisms Influence the Natural History of Hepatitis B? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28:1262-4.
14. Ren S, Lu J, Du X, Huang Y, Ma L, Huo H *et al.* Genetic variation in IL28B is associated with the development of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61:1433-9.
15. Guía clínica de manejo y tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis B. *Gastroenterol Latinoam* 2010;21:89-147.
16. Feld JJ, Wong DK, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S96-102.
17. Sonneveld MJ, Janssen HL. Chronic hepatitis B: peginterferon or nucleos(t)ide analogues? *Liver Int* 2011;31 Suppl 1:78-84.
18. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G *et al.* Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.

19. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303.
20. Sonneveld MJ, Wong VW, Woltman AM, Wong GL, Cakaloglu Y, Zeuzem S *et al.* Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;142:513-20.
21. Lampertico P, Viganò M, Cheroni C, Facchetti F, Invernizzi F, Valveri V *et al.* IL28B polymorphisms predict interferon-related HBsAg seroclearance in genotype D HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* (Article first published online: 4 FEB 2013).

CORRESPONDENCIA

BQ. Mauricio Venegas Santos
Sección de Gastroenterología,
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 2978 8348
E-mail: mvenegas@redclinicauchile.cl

