

Prevalencia y Efecto del Genotipo IL28B en Injerto y Receptor sobre la Cinética Viral Precoz en Pacientes Tratados con peg-IFN/RBV tras Trasplante Hepático

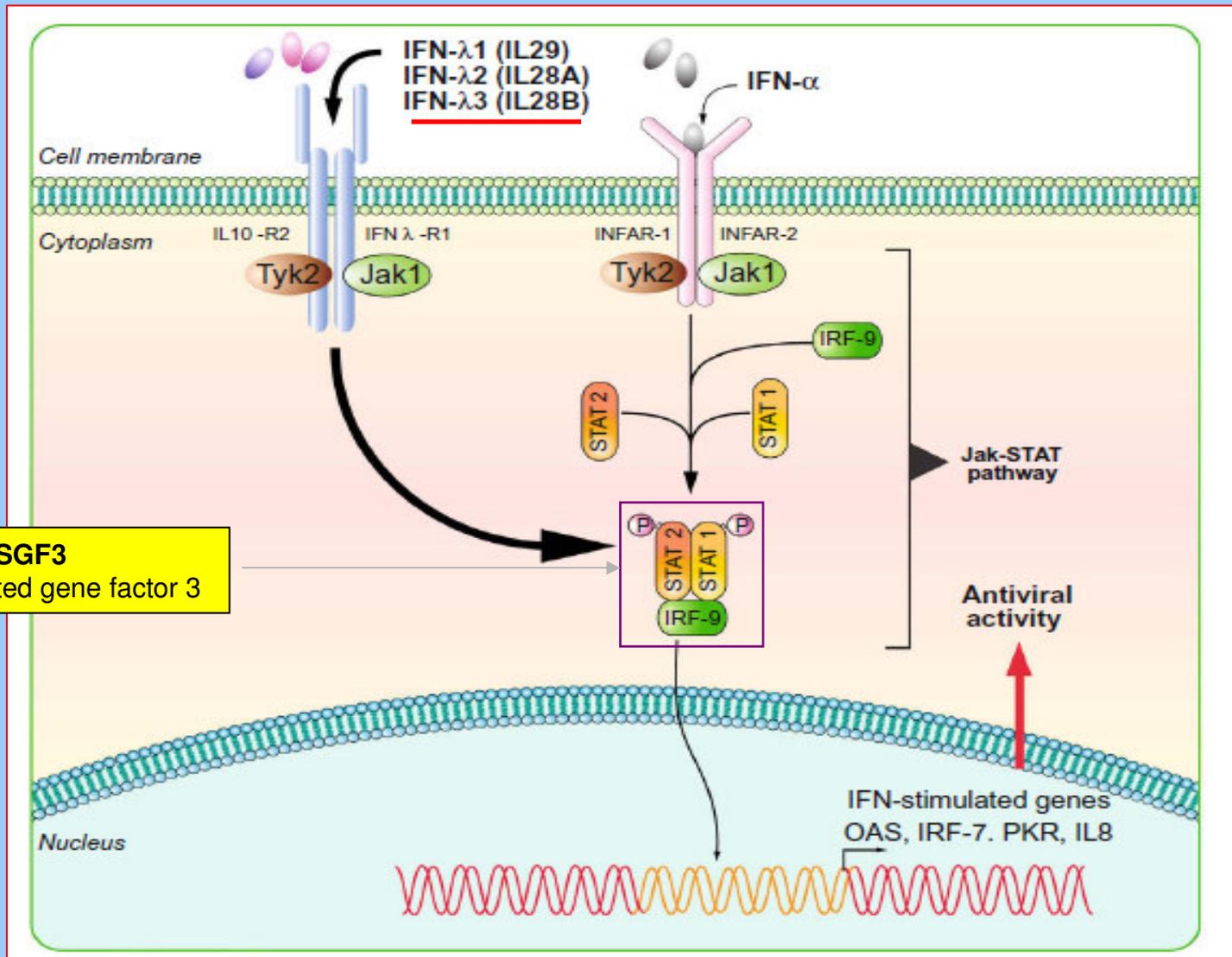
Rafael Bárcena¹, Ana Moreno², Santos del Campo¹, Jose Luis San Millán³, Alfonso Muriel⁴, Miguel A Rodriguez-Gandía¹, Linette Achecar¹, Javier Graus¹, Fernando García-Hoz¹, Jesus Fortún², Yolanda Meije², Javier Nuño⁵, María L Mateos⁶, Santiago Moreno², Constantino Varona⁷, Alberto Moreno-Caparrós⁷

Servicios de ¹Gastroenterología, ²E.Infecciosas, ³Genética Molecular, ⁴Bioestadística Clínica, ⁵Cirugía General y Digestiva, ⁶Microbiología, ⁷Anatomía Patológica.

HOSPITAL RAMON Y CAJAL. MADRID.

Antecedentes

- En pacientes VHC, polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP) en/cerca del gen de la IL28B se asocian de forma independiente a la probabilidad de RVS tras tratamiento con peg-IFN y RBV, con OR superiores a factores clásicos (genotipo VHC, carga viral, severidad histológica, edad).
- La probabilidad de RVS también depende de la cinética viral precoz (\downarrow PCR-VHC en las primeras 4s de tratamiento), incluida actualmente en los algoritmos de decisión, no sólo de la duración óptima del tratamiento, sino también la retirada precoz en pacientes con caídas $<1\log_{10}$ UI/ml.

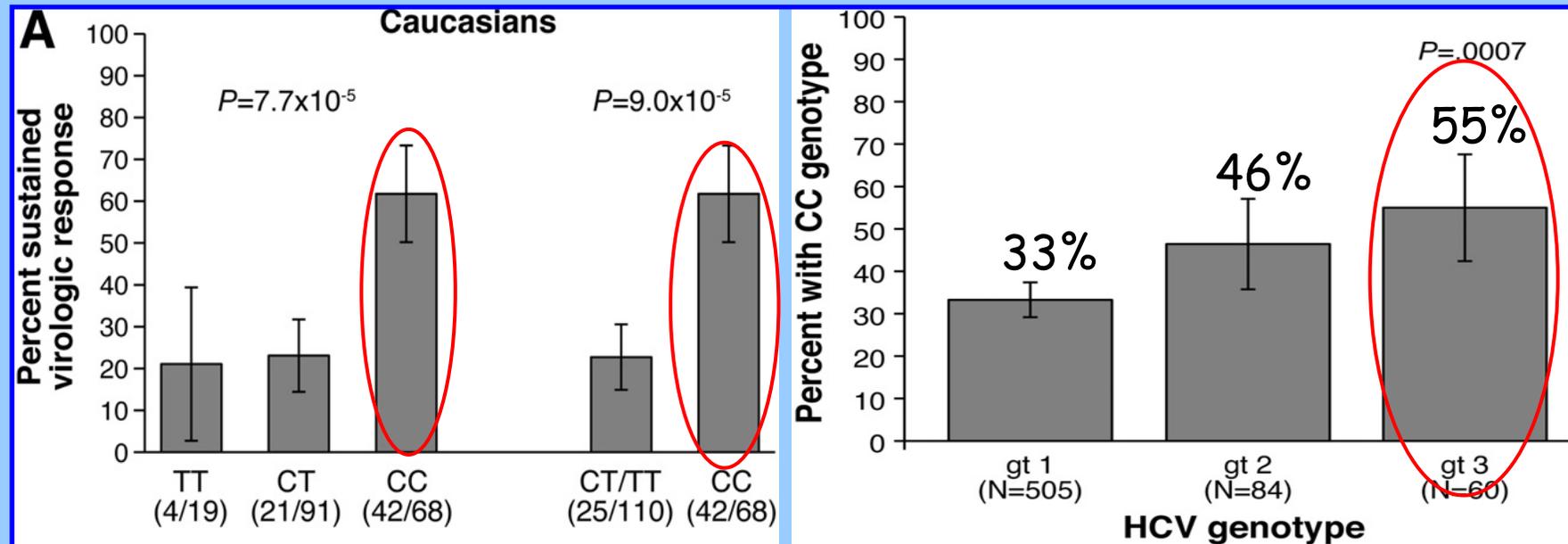


ISGF3
IFN-stimulated gene factor 3

La unión de IFN-λ3 a su receptor activa el mismo mediador (ISGF3) que se activa con al unión del α-IFN a su receptor, paso previo al efecto antiviral C

Table 1. Genome wide association studies and response to treatment in chronic hepatitis C.

References	Country	Number of patients (n)	Ethnic origin	Technology	SNP identified
Ge et al. [2]	North America	1137	African-Americans 191 European-Americans 871 Hispanics 75	Illumina Human 610 - Quad BeadChip 566,759 SNPs	rs12979860 (~3 kb upstream IL-28B) linkage disequilibrium with rs8099917
Suppiah et al. [3]	Australia Europe	848	Australian 293 (training set) European 555 (validation set)	Illumina Infinium HumanHap300 or CNV370 - Quad genotyping BeadChip ~311,159 SNPs	rs8099917 (~8 kb upstream IL-28B) 16 others SNP identified
Tanaka et al. [4]	Japan	314	Japanese 314	Affymetrix SNP 6.0 SNP typing array ~621,220 SNPs	rs8099917 (~8 kb upstream IL-28B) rs12980275 rs1188122 rs8105790



Objetivos y Métodos

- Describir la distribución de los genotipos IL28B, en receptor y/o injerto en pacientes con cirrosis VHC sometidos a TH en un Centro de Referencia (Enero 2001-Marzo 2011, n=177), respecto a población general.
- Evaluar el efecto del genotipo IL28B en la cinética viral temprana (semana +4) en pacientes tratados con peg-IFN y RBV (N=67*, 43%).
- **Técnica de determinación de polimorfismos IL28B**
- PCR-RFLP con Bsh1236I (5'CG^CG3') sobre amplificado de 289 bases alrededor del polimorfismo **rs12979860**, tanto en muestras de sangre y/o biopsia hepática (BH) del receptor como en muestras de BH del injerto.
- **Análisis estadístico:**
 - **Estadística descriptiva:** X^2 para variables cualitativas, t-Student para variables cuantitativas.
 - Análisis comparativo, mediante **t-Student y ANOVA**, de la caída de la PCR-VHC en semana 4 según genotipo IL28B, tanto en injerto como en receptor.

*excluidos casos supervivencia post-TH <90 días

Resultados (I)

Muestras disponibles.

TOTAL N=153 (86%)		PEG-RBV N=67(%)	No-PEG-RBV N=90(%)*	Controles VHC(-)
Ambas 82(46)		46(69)	35(39)	201
Receptor 129(73)		54(80)	75(82)	
Injerto 107(60)		59(88)	43(48)	

* Muestras no disponibles en 8 casos, no tratados.

Resultados (II)

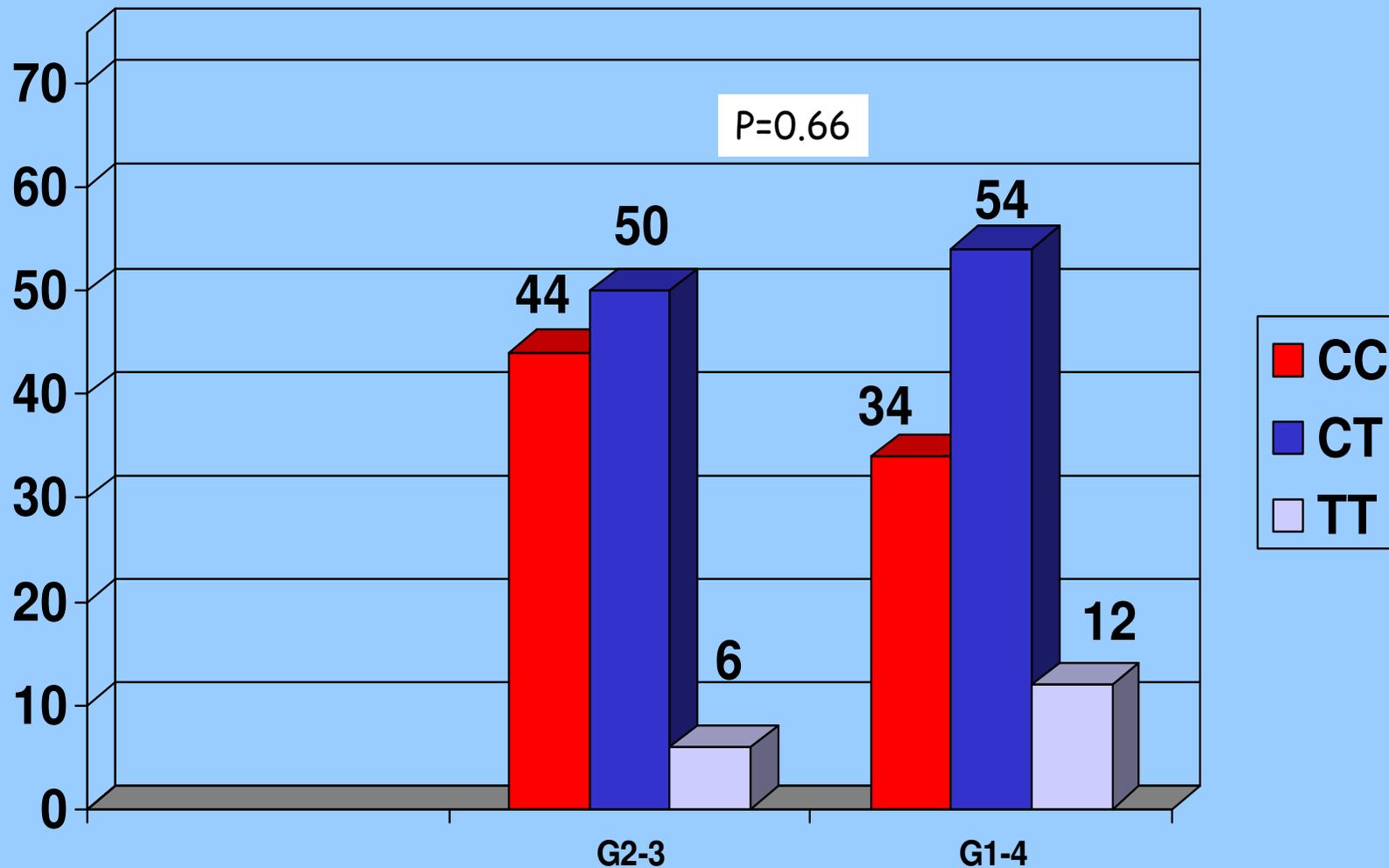
Distribución Global de Polimorfismos IL28B

	CC (%), n	CT (%),n	TT (%),n	<i>P</i> (vs Control)
Injerto (N=107)	37% 40	52% 56	10% 11	0,07
Receptor (N=129)	36% 46	46% 59	18% 24	0,002*
Controles (N=201)	51% 105	41% 84	8% 16	

Frecuencia de genotipo CC significativamente inferior en pacientes trasplantados

Resultados (IIIa)

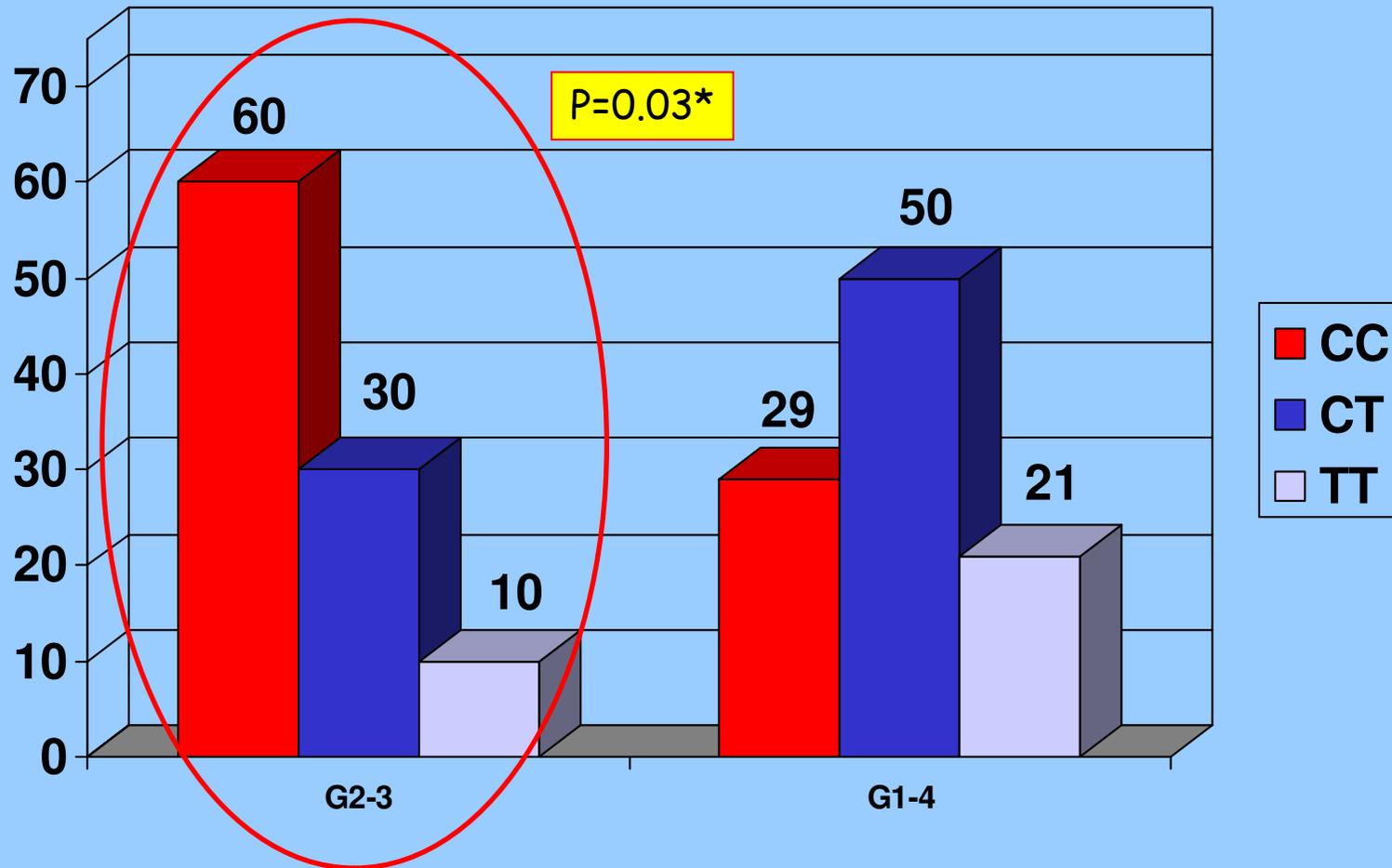
Genotipo IL28B y Genotipo VHC (Injerto)



No diferencias en la distribución de genotipos IL28B

Resultados (IIIb)

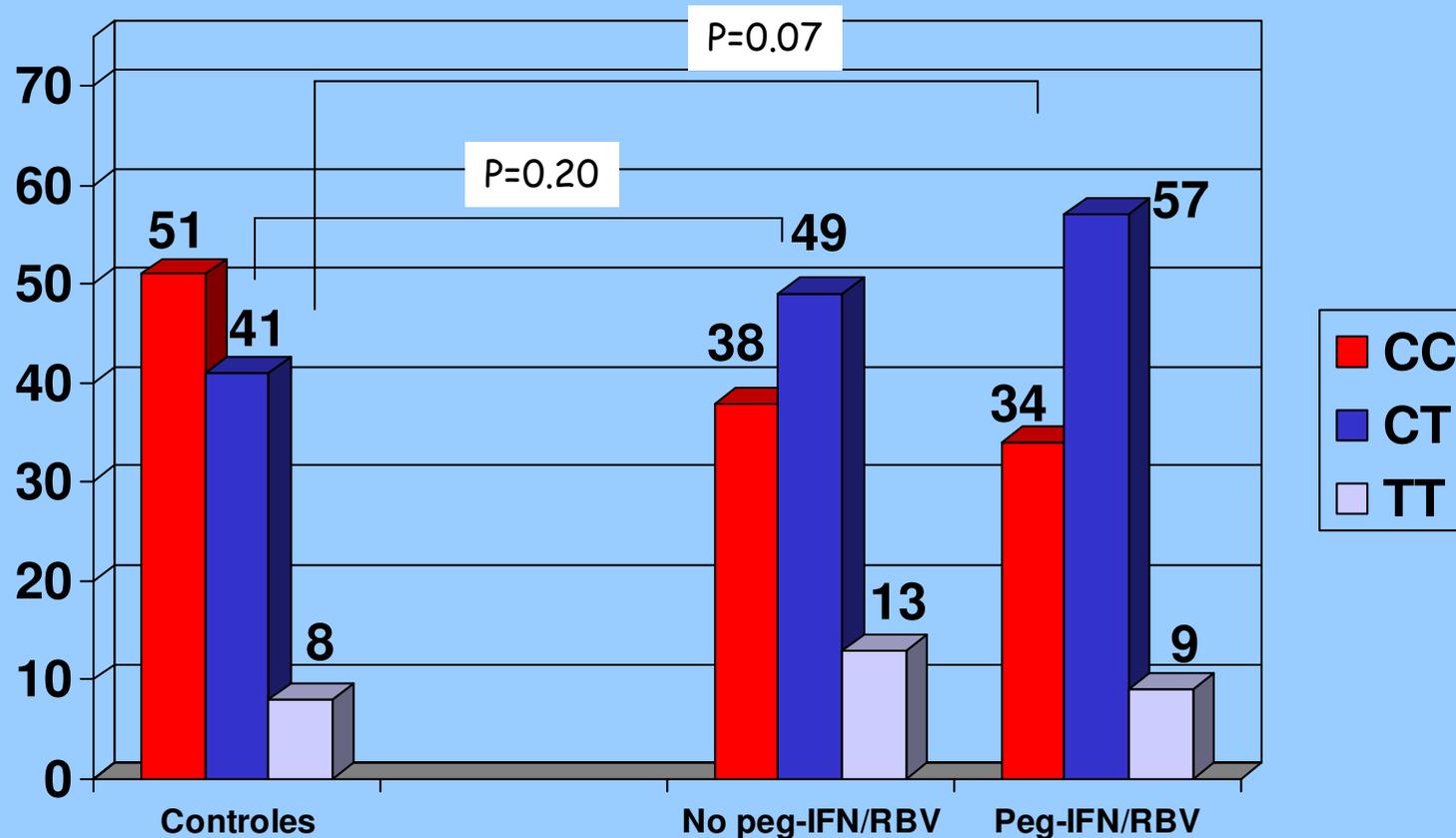
Genotipo IL28B y Genotipo VHC (Receptor)



Frecuencia significativamente superior de genotipo IL28B CC en pacientes con G3

Resultados (IVa)

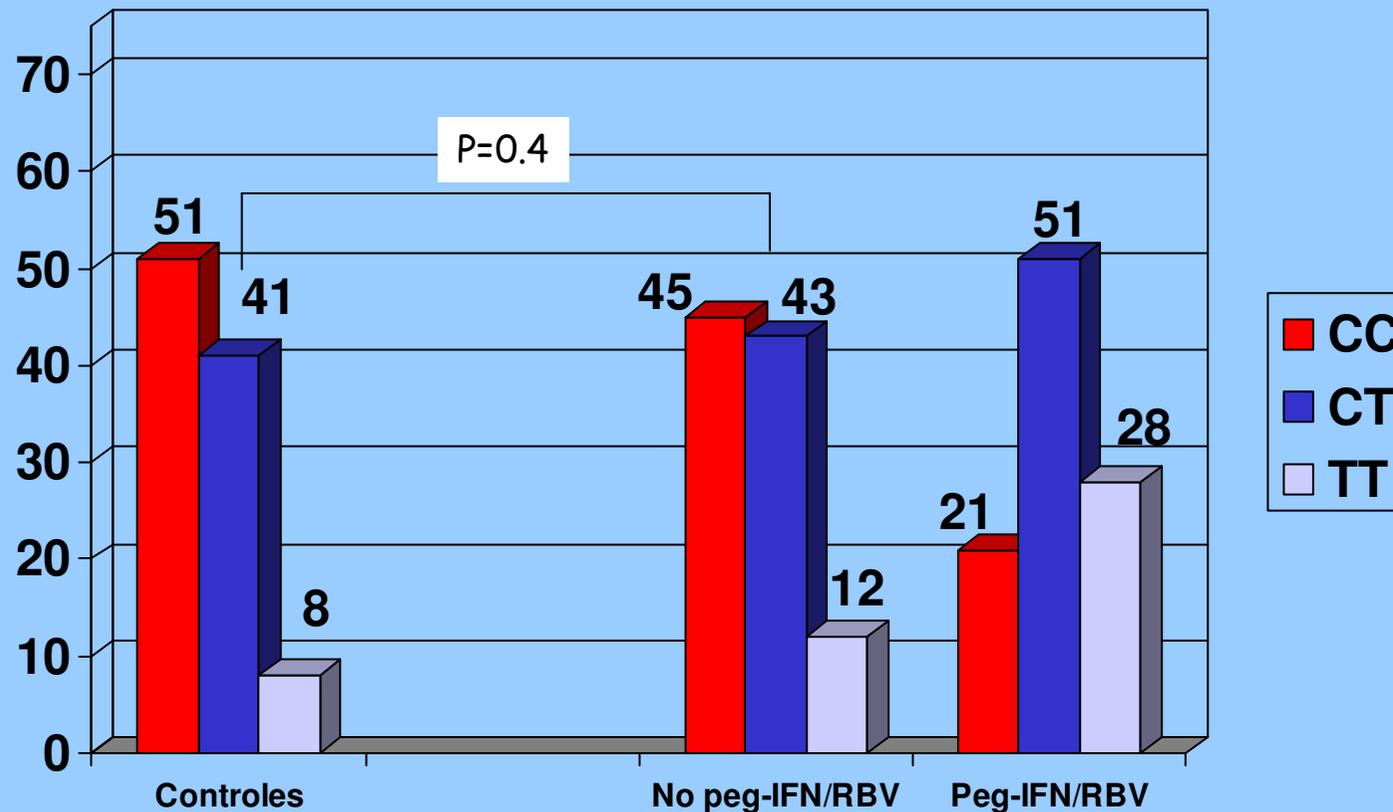
Distribución IL28B (Injerto)



No diferencias en la distribución de genotipos IL28B

Resultados (IVb)

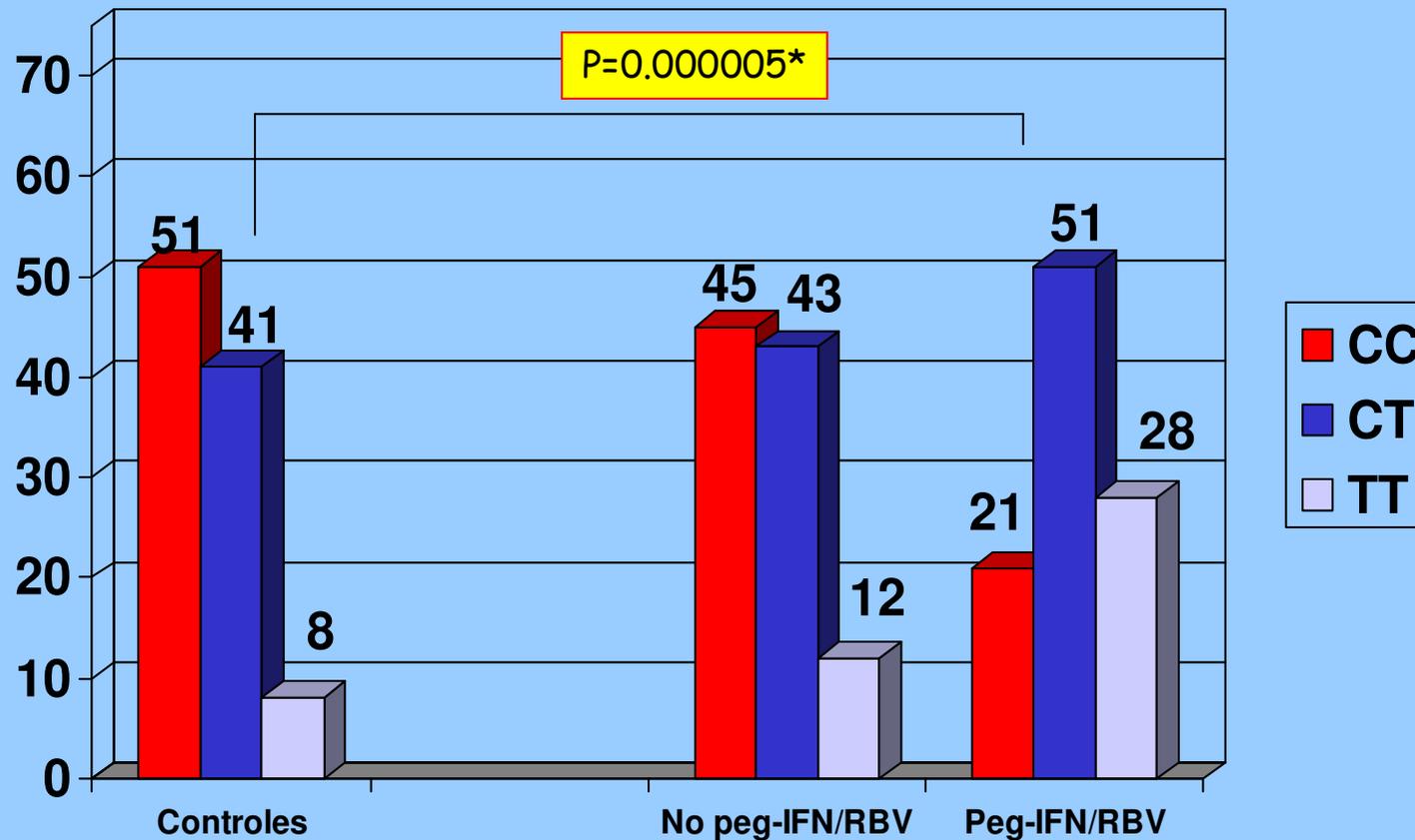
Distribución IL28B (Receptor)



No diferencias en pacientes no tratados

Resultados (IVb)

Distribución IL28B (Receptor)

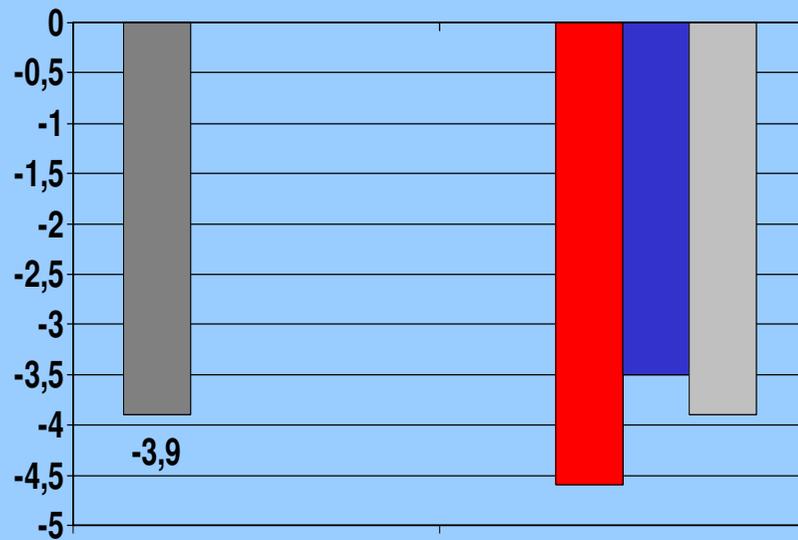


Frecuencia genotipo CC significativamente inferior en pacientes tratados

Resultados (Va)

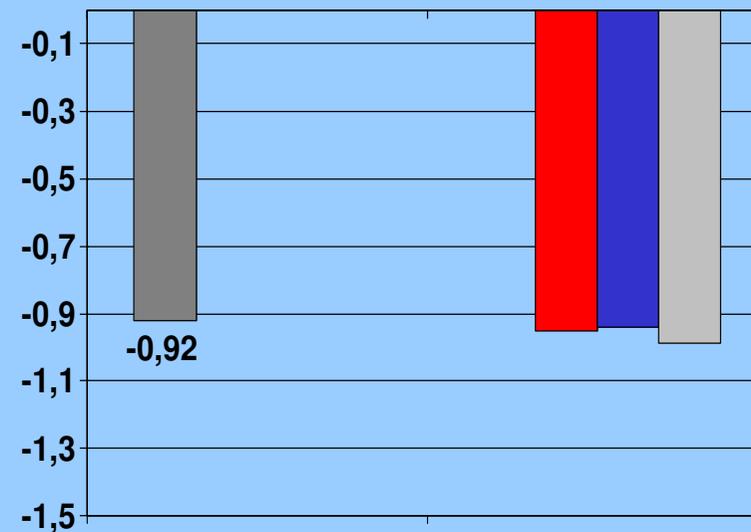
↓ PCR-VHC s+4 Genotipo IL28B (Injerto)

G2/3

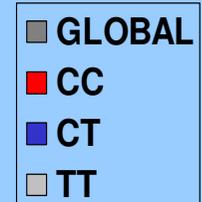


P=0.65

G1/4



P=0.99

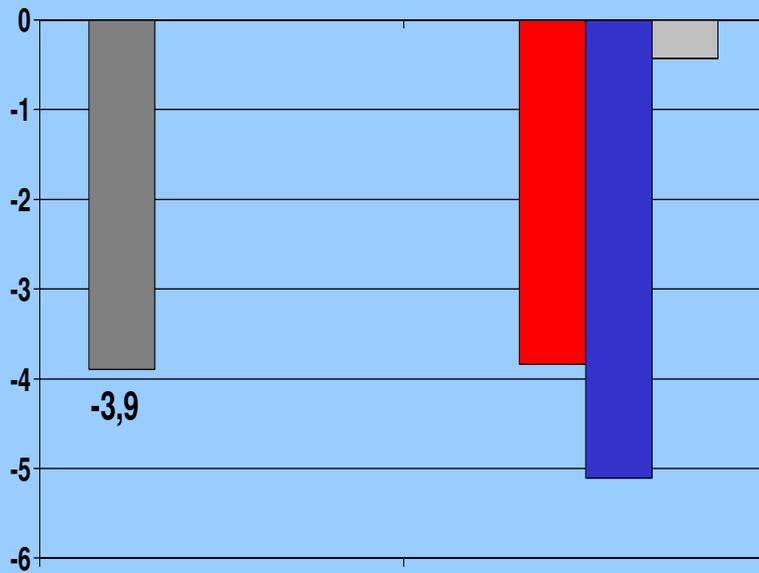


El genotipo IL28B del injerto no influyó en la media de ↓ PCR VHC en s+4

Resultados (Vb)

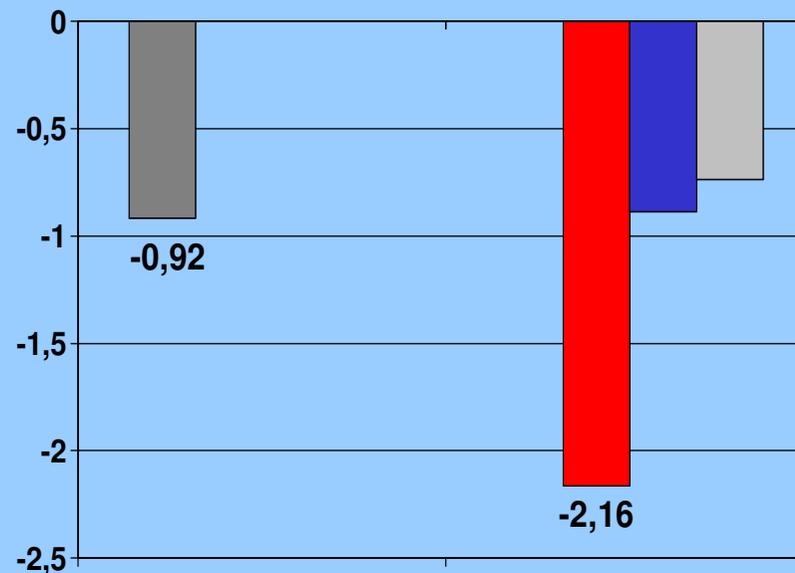
⇓ PCR-VHC s+4 Genotipo IL28B (Receptor)

G2/3



P=0.5

G1/4



P=0.001*

En pacientes con G1/4, la presencia de IL28B CC se asoció a una media de ⇓ PCR VHC en s+4 significativamente superior

Conclusiones

- En pacientes trasplantados por VHC se observa una frecuencia significativamente inferior de genotipo IL28B CC.
- La frecuencia de genotipo CC fue aún menor en pacientes tratados con peg-IFN/RBV.
- En pacientes VHC G1/4 el genotipo IL28B del receptor, pero no del injerto, influyó de forma significativa en el descenso de la PCR-VHC a las 4s de peg-IFN/RBV.