

Polimorfismos genéticos de los receptores Toll-like en la evolución clínica de los pacientes con trasplante hepático por cirrosis por el Virus de la Hepatitis C

María Jesús Citores, Isolina Baños, Ana Noblejas, Silvia Rosado, Raquel Castejón, Valentín Cuervas-Mons.

Laboratorio de Medicina Interna y Unidad de Trasplante Hepático.

17 de Marzo de 2011

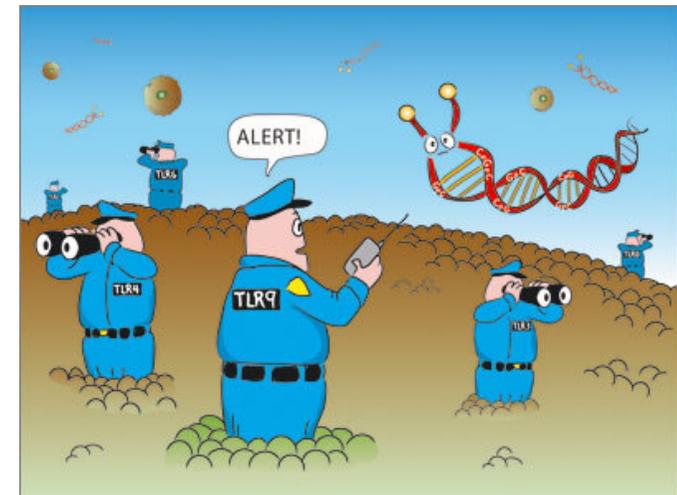


Hospital Universitario
Puerta de Hierro
Majadahonda

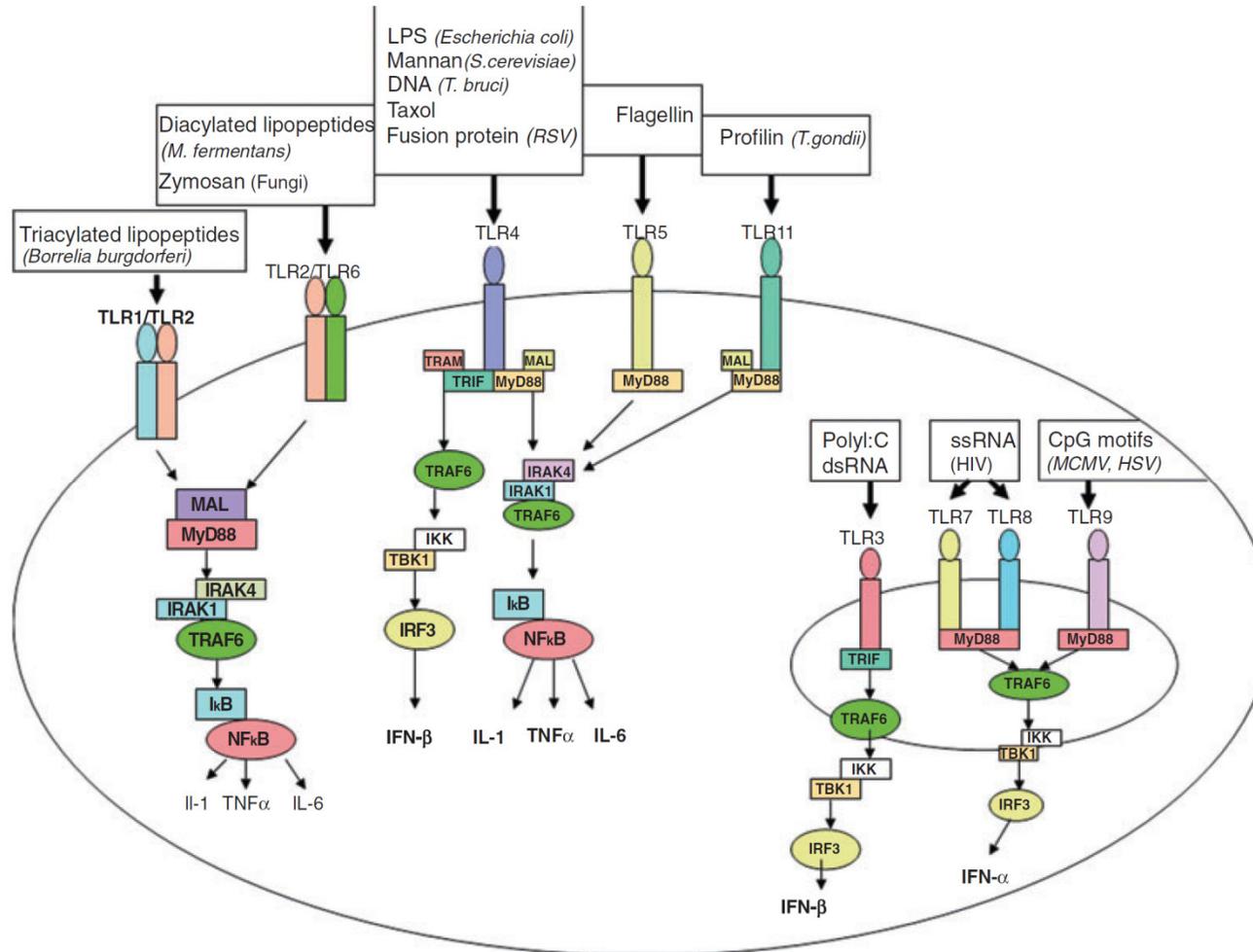


Receptores Toll-like

- ❑ Reconocen patrones moleculares asociados a patógenos y a daño celular
- ❑ En células inmunes y no inmunes
- ❑ Inician respuesta innata y regulan la adquirida
- ❑ Controlan
 - Reconocimiento antigénico
 - Presentación antigénica
 - Maduración células del sistema inmune
 - Producción citocinas
 -



Señalización intracelular de los TLR



Carpenter et al. Cellular Microbiol, 2007.

TLR, VHC y trasplante

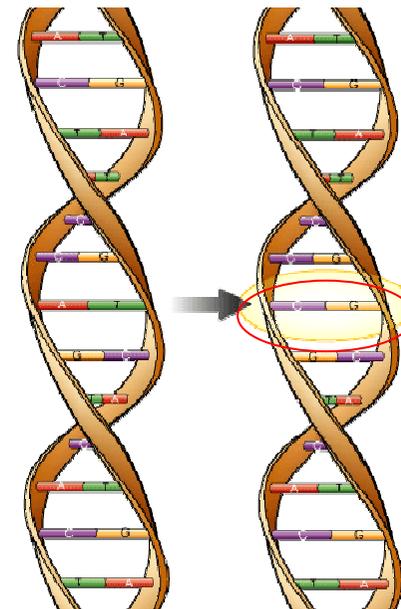
Los TLR participan en:

- Reconocimiento del VHC
- VHC regula de forma positiva y negativa a los TLR
- Inflamación inducida por isquemia fría (TLR2 y TLR4)
- Mantenimiento de la tolerancia: Expresión elevada de TLR2 y TLR4 en rechazo agudo

Objetivo

Analizar la influencia de diferentes SNPs en los TLR en la evolución clínica de los pacientes con trasplante hepático por cirrosis por VHC:

- Rechazo agudo del injerto
- Gravedad de la recidiva
- Respuesta al tratamiento antiviral



Pacientes

- ❑ 100 pacientes adultos
 - 29 mujeres y 71 varones
 - Mediana de edad al trasplante: 53 (28-68) años
 - Trasplantados de donante cadaver entre 1988 y 2009

- ❑ Criterios de exclusión
 - retrasplante
 - trasplante combinado
 - coinfección por VHB o VIH
 - antecedentes de enolismo crónico

Definición de variables analizadas

- ❑ **Rechazo agudo del injerto** con confirmación histológica, en los tres primeros meses después del trasplante

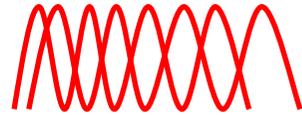
- ❑ **Recidiva grave** en los primeros cinco años después del trasplante
 - Presencia de fibrosis grado 3-4 (*E. de Knodell*)
 - Cirrosis establecida
- Recidiva no grave:** fibrosis grado ≤ 2

- ❑ **Respuesta al tratamiento antiviral:**
Respuesta viral sostenida: ARN del VHC no detectable en suero al sexto mes de la finalización del tratamiento con IFNpeg y RBV

Polimorfismos genéticos analizados

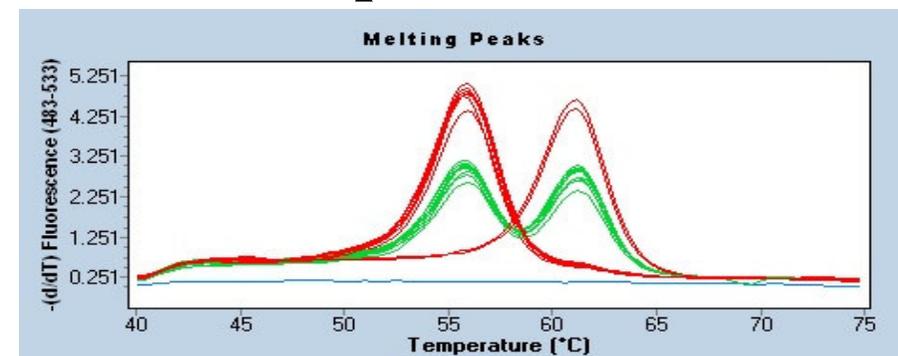
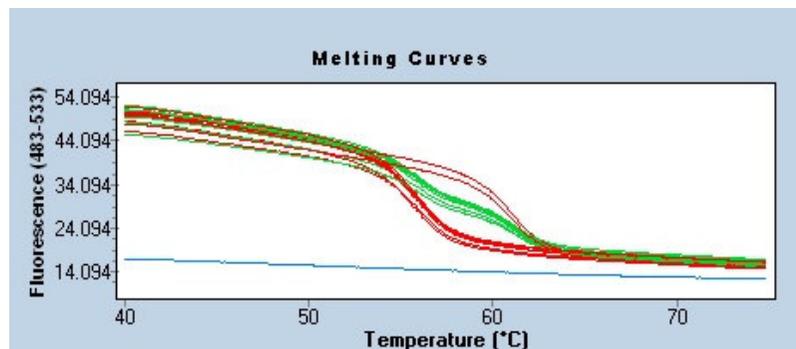
- ❑ TLR1: Ser602Ile
- ❑ TLR2: Arg753Gln
- ❑ TLR3: Leu412Phe
- ❑ TLR4: Asp299Gly y Thr399Ile
- ❑ TLR5: Arg392Stop
- ❑ TLR6 Ser249Pro
- ❑ TLR7: Gln11Leu
- ❑ TLR9: -1237C/T y -1486C/T

Estudio de los polimorfismos genéticos



+

PCR a tiempo real
con cebadores y
sondas específicos



SNPs, gravedad de recidiva y respuesta al tratamiento

- ❑ TLR2 Arg753Gln sólo 3 alelos en 3 pacientes heterocigotos

- ❑ No relación entre los SNP con:
 - gravedad de recidiva (n=94)
43 recidiva grave y 51 recidiva no grave

 - respuesta al tratamiento (n=32)
19 RVS y 13 no respuesta

TLR3 Leu412Phe y rechazo agudo del injerto

	ALELOS (n=200)		GENOTIPOS (n=100)		
	C (n=127)	T (n=73)	CC (n=38)	CT (n=51)	TT (n=11)
Rechazo agudo (n=37)	55 (43.3)	19 (26)	19 (50)	17 (33.3)	1 (9.1)
No rechazo (n=63)	72 (56.7)	54 (74)	19 (50)	34 (66.7)	10 (90.9)

Distribución: p=0.048

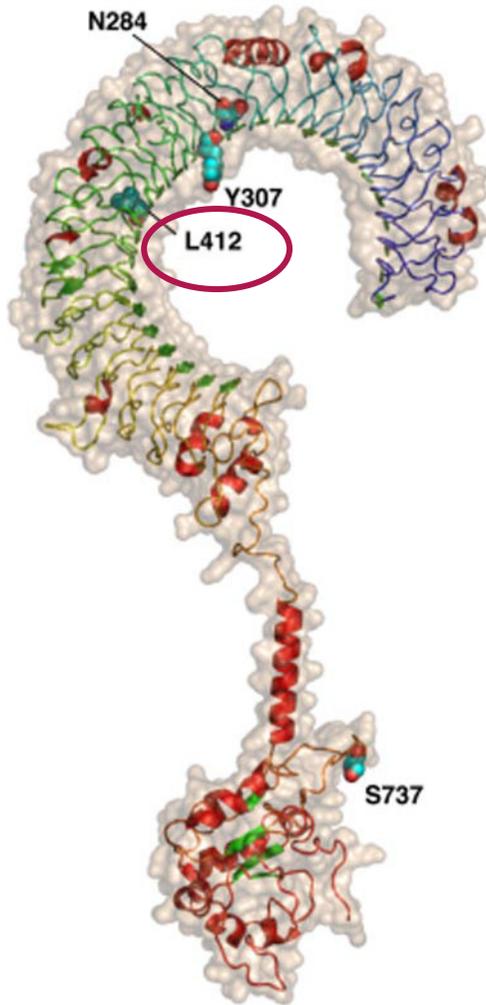
TT vs CC: 0.017 [0.1 (0.01-0.86)]

TT vs CC+CT: 0.05 [0.15 (0.02-1.2)]

TT+CT vs CC: 0.058 [0.41 (0.18-0.95)]

p [OR (CI 95%)] 0.022 [0.46 (0.24-0.86)]

TLR3 Leu412Phe



- Muy conservado
- Más prevalente (30%)
- No afecta a
 - Niveles de expresión
 - Localización intracelular
- Reduce la actividad de TLR3 en un 30%**

Ranjith-Kumar et al. J Biol Chem 2007

Conclusiones

El polimorfismo **Leu412Phe de **TLR3** está asociado con una **menor tasa de rechazo agudo** en pacientes con trasplante hepático por cirrosis por VHC.**

Implicación clínica: nuevo marcador de menor riesgo de rechazo pero.....

- validación en otras cohortes
- estudios prospectivos
- trasplante hepático por otras etiologías

Gracias