

Curso Práctico de Trasplante de Órganos Sólidos

Barcelona 16-18 Marzo 2011

Genética y Trasplante

Xavier Forns

Servei d'Hepatologia, Ciberehd, IDIBAPS

Recurrencia de la hepatitis C en el post-TH

La infección crónica por el VHC es la indicación más frecuente de trasplante hepático.

Desgraciadamente, la recurrencia es universal y evoluciona a formas graves de forma frecuente.

El tratamiento antiviral tiene una eficacia limitada y se asocia a numerosos efectos adversos.

Tratamiento de la hepatitis C en el post-TH

Eficacia del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina

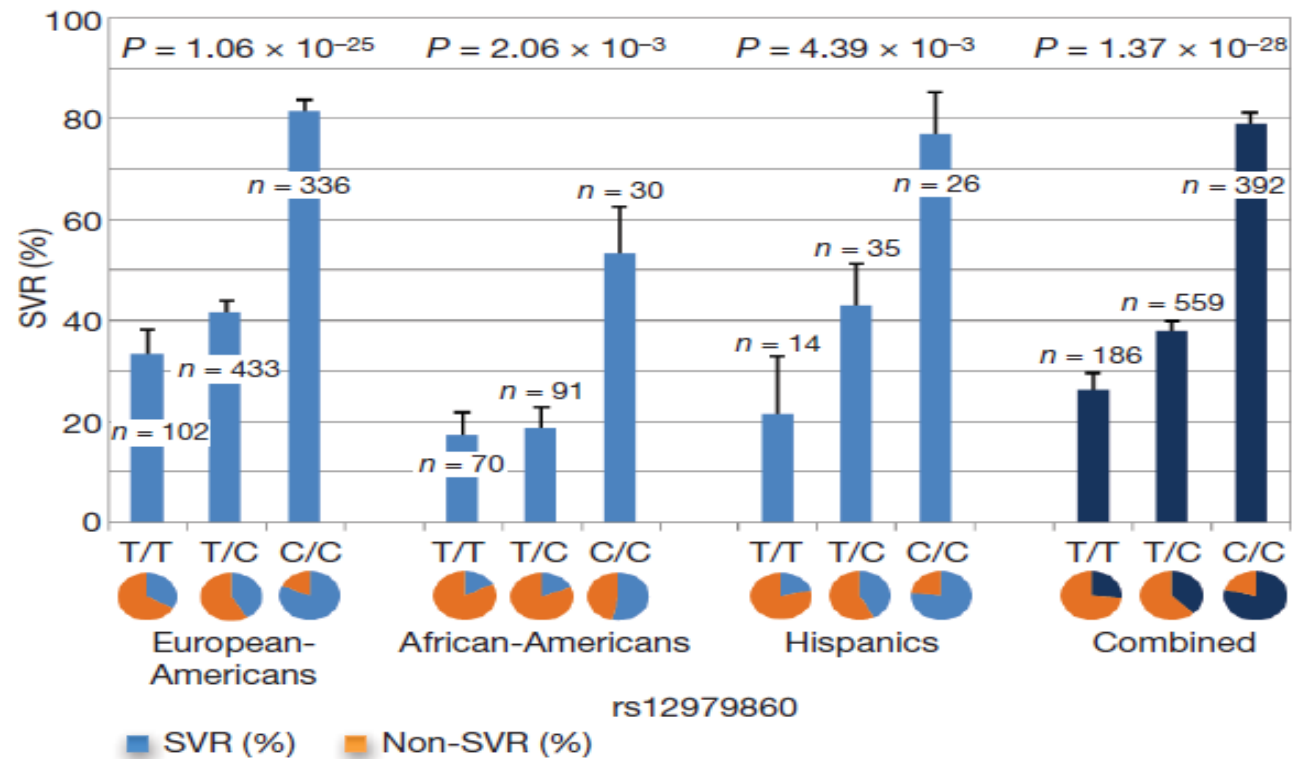
	n	Tipo estudio	D/C (%)	SVR (%)
Neff	57	R,U	31	14
Berenguer	36	R, U	47	50
Oton	55	P,U	29	44
Mukherjee	39	R,U	43	33
Fernandez	47	P,U	21	23
Picciotto	61	P,U	15	28
Angelico	42	P,C	33	33
Carrión	54	P,C	39	33

R, retrospectivo; U, no controlado, P, prospectivo; C, controlado

Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance

Dongliang Ge¹, Jacques Fellay¹, Alexander J. Thompson², Jason S. Simon³, Kevin V. Shianna¹, Thomas J. Urban¹, Erin L. Heinzen¹, Ping Qiu³, Arthur H. Bertelsen³, Andrew J. Muir², Mark Sulkowski⁴, John G. McHutchison² & David B. Goldstein¹

rs12979860 (CC CT/TT) : SNP cromosoma 19, cerca del gen IL28B (IFN λ3)



CLINICAL ADVANCES IN LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

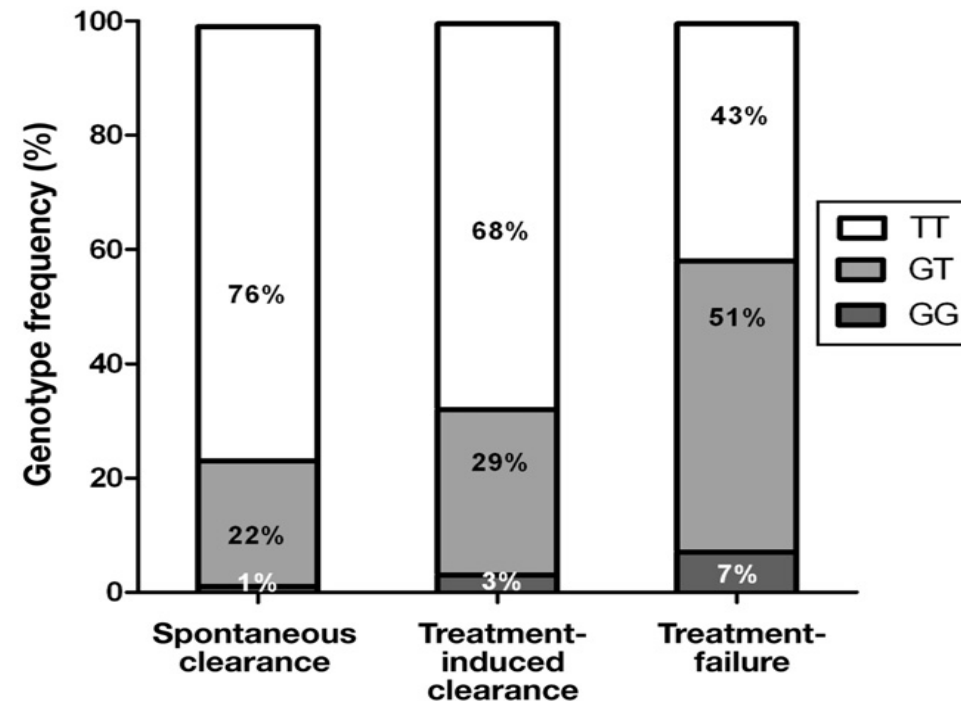
Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C

Yasuhiro Tanaka^{1,18}, Nao Nishida^{2,18}, Masaya Sugiyama¹, Masayuki Kurosaki³, Kentaro Matsuura¹, Naoya Sakamoto⁴, Mina Nakagawa⁴, Masaaki Korenaga⁵, Keisuke Hino⁵, Shuhei Hige⁶, Yoshito Ito⁷, Eiji Mita⁸, Eiji Tanaka⁹, Satoshi Mochida¹⁰, Yoshikazu Murawaki¹¹, Masao Honda¹², Akito Sakai¹², Yoichi Hiasa¹³, Shuhei Nishiguchi¹⁴, Asako Koike¹⁵, Isao Sakaida¹⁶, Masatoshi Imamura¹⁷, Kiyooki Ito¹⁷, Koji Yano¹⁷, Naohiko Masaki¹⁷, Fuminaka Sugauchi¹, Namiki Izumi³, Katsushi Tokunaga² & Masashi Mizokami^{1,17}

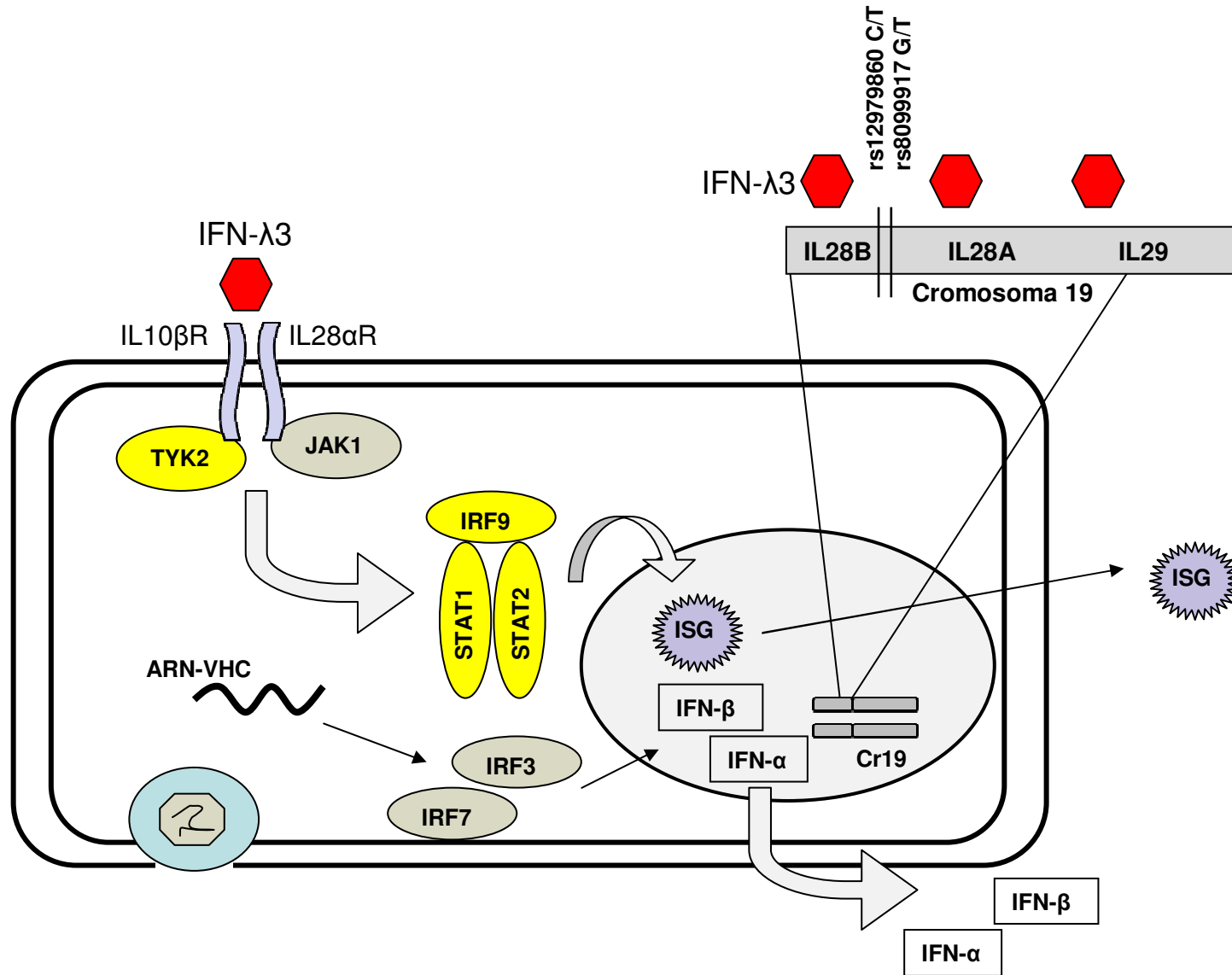
Genetic Variation in *IL28B* Is Associated With Chronic Hepatitis C and Treatment Failure: A Genome-Wide Association Study

ANDRI RAUCH,* ZOLTÁN KUTALIK,^{†,§} PATRICK DESCOMBES,^{||} TAO CAI,^{¶,¶} JULIA DI IULIO,[¶] TOBIAS MUELLER,^{**} MURIELLE BOCHUD,^{††} MANUEL BATEGAY,^{§§} ENOS BERNASCONI,^{|||} JAN BOROVIČKA,^{¶¶} SARA COLOMBO,[¶] ANDREAS CERNY,^{##} JEAN-FRANÇOIS DUFOUR,^{***} HANSJAKOB FURRER,^{*} HULDRYCH F. GÜNTHARD,^{†††} MARKUS HEIM,^{§§§} BERNARD HIRSCHEL,^{||||} RAFFAELE MALINVERNI,^{¶¶¶} DARIUS MORADPOUR,^{###} BEAT MÜLLHAUPT,^{****} ANDREA WITTECK,^{††††} JACQUES S. BECKMANN,^{†,§§§§} THOMAS BERG,^{**} SVEN BERGMANN,^{‡,§} FRANCESCO NEGRO,^{|||||,¶¶¶¶} AMALJO TELENTI,[¶] PIERRE-YVES BOCHUD,^{¶,¶} and the Swiss Hepatitis C And HIV Cohort Studies

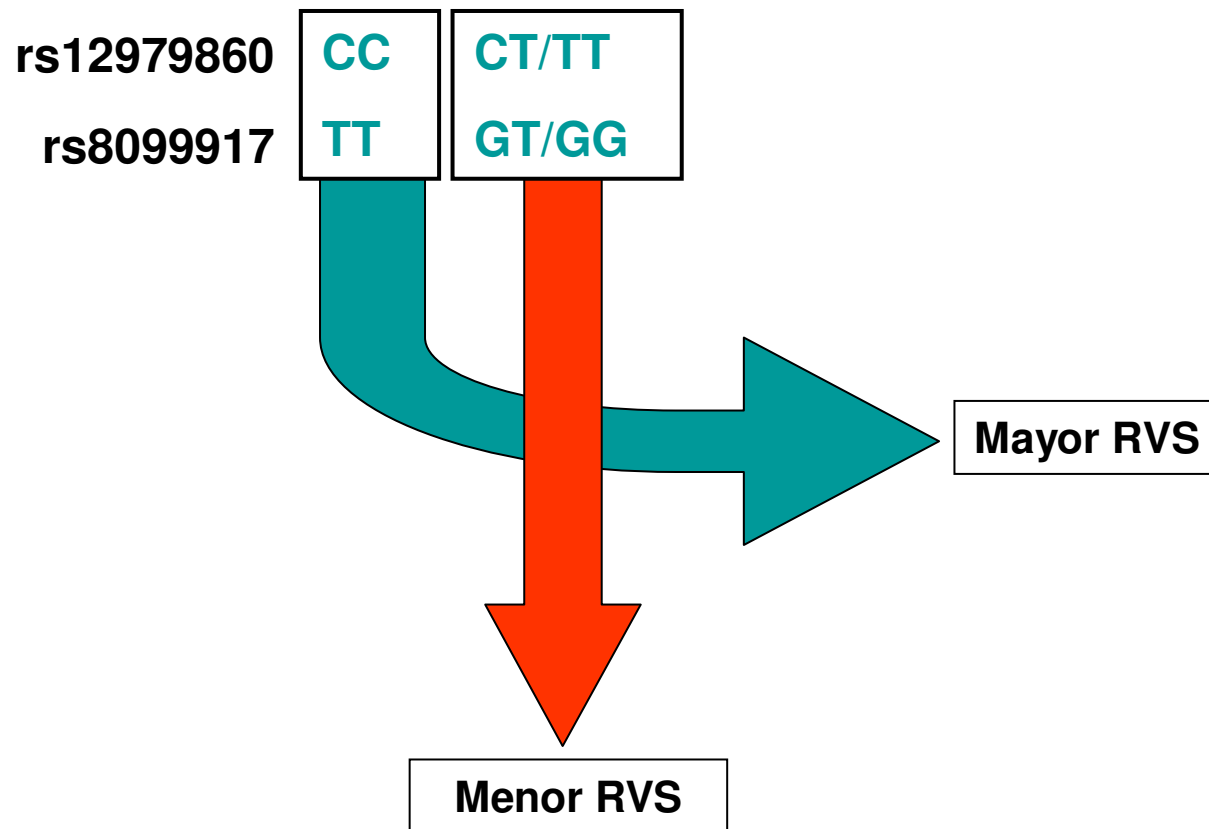
rs8099917 (TT, GT/GG): SNP cromosoma 19, cerca del gen *IL28B* (IFN λ 3)



Patogenia IL28B y respuesta al tratamiento antiviral



IL28B y respuesta al tratamiento antiviral



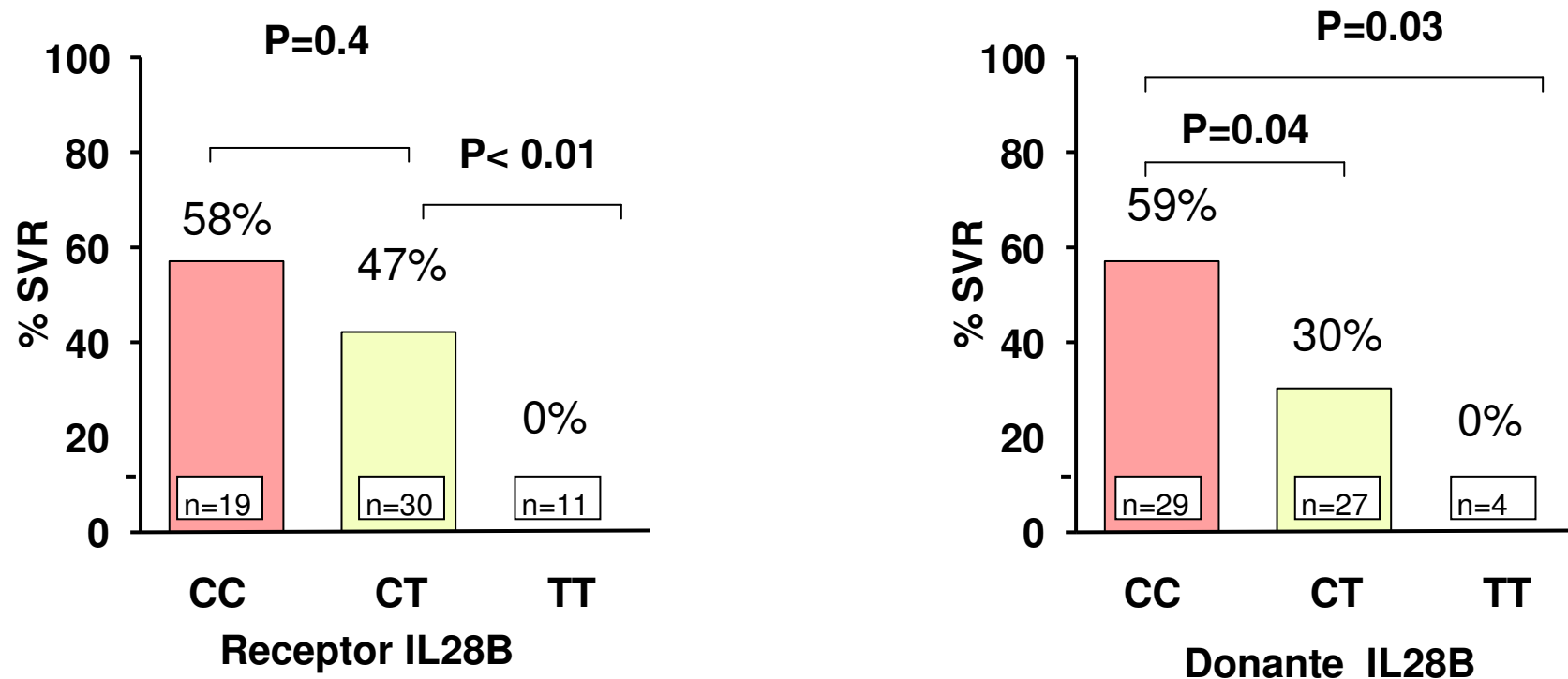
IL28B podría asociarse también con la respuesta antiviral en la recurrencia de la hepatitis C post TOH

¿Papel donante/receptor?

Suppiah et al, Nat Genet 2009
Ge et al, Nature 2009
Balagopal et al, Gastro 2010
Coto-Llerena et al, Am J Transpl en prensa

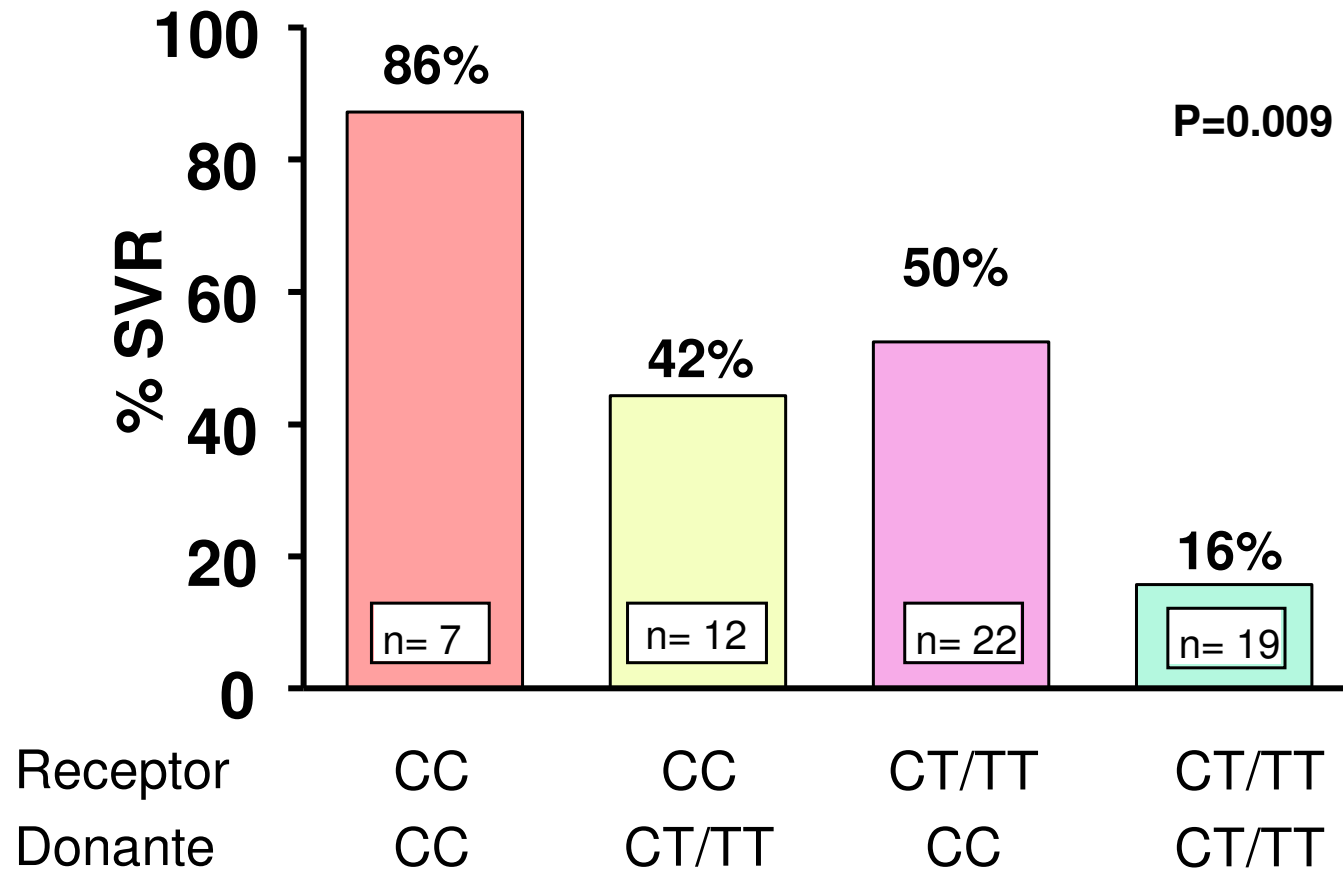
Resultados: predictores de respuesta

Genotipo de IL28B de donante y receptor: 65 pacientes
TH tratados con Peg-IFN +RBV



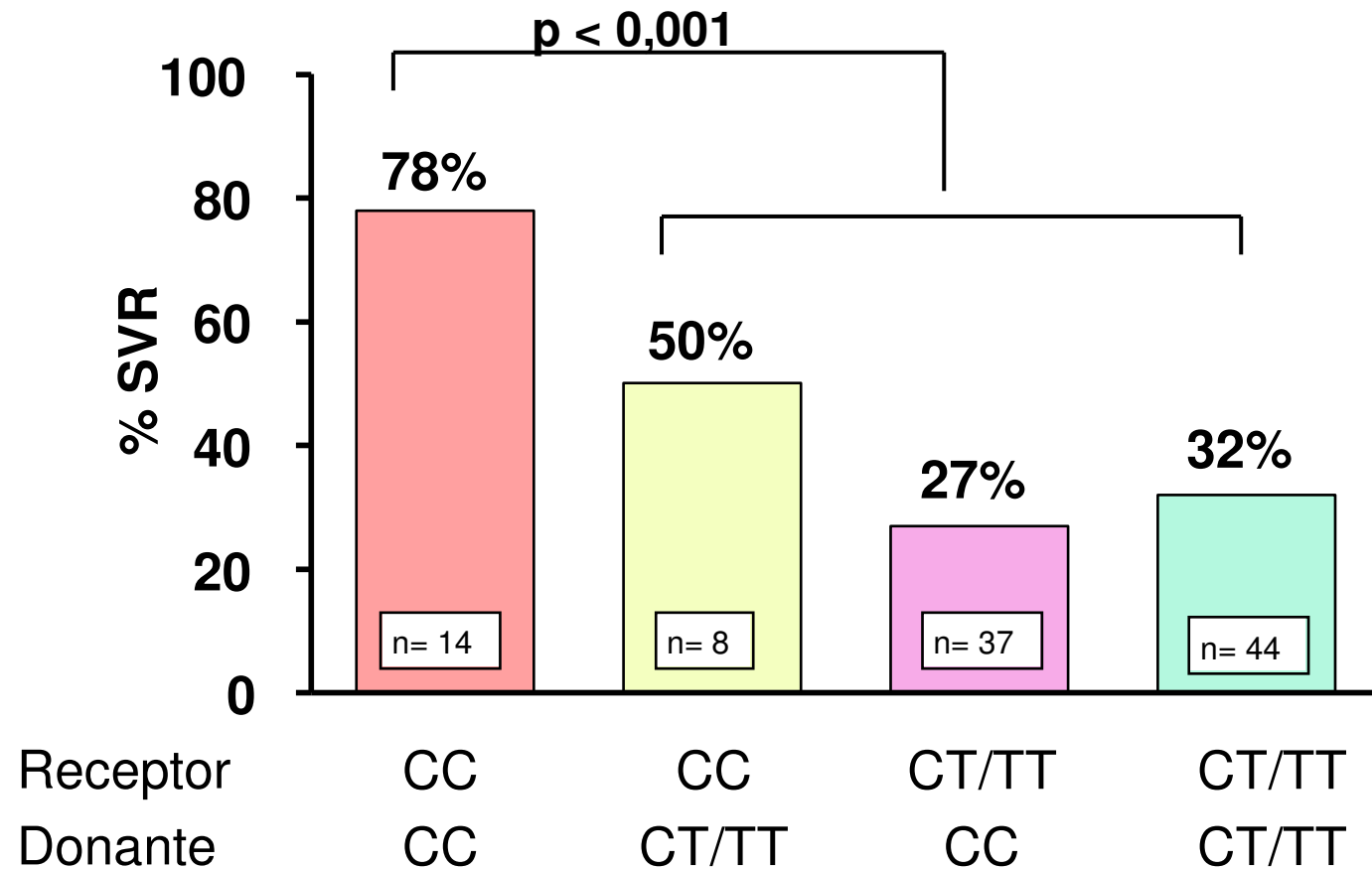
Resultados: predictores de respuesta

Genotipo de IL28B de donante y receptor: 65 pacientes
TH tratados con Peg-IFN +RBV



Resultados: predictores de respuesta

Genotipo de IL28B de donante y receptor: 103 pacientes TH tratados con Peg-IFN +RBV



Caso clínico 1

Paciente varón 48 años.

TOH por CH por VHC 2007

Biopsia al año del TH: F3

Estado pre-tratamiento.

Genotipo 1b

CV: 8.998.000 UI/mL

Hb basal: 9,5 g/dL

Solicitarías IL28B del receptor?

IL28B receptor: CT

Caso clínico 2

Paciente mujer 70 años.

TOH por CH por VHC 2001

Biopsia a los 8 años del TH: F2

Estado pre-tratamiento.

Genotipo 1a

CV: 4.345.000 IU/mL

DM tipo II insulín dependiente

Solicitarías IL28B del receptor?

IL28B receptor: CC

Determinación SNP IL28B

Solicitarías IL28B del donante?

En qué material determinarías el polimorfismo IL28B del donante?

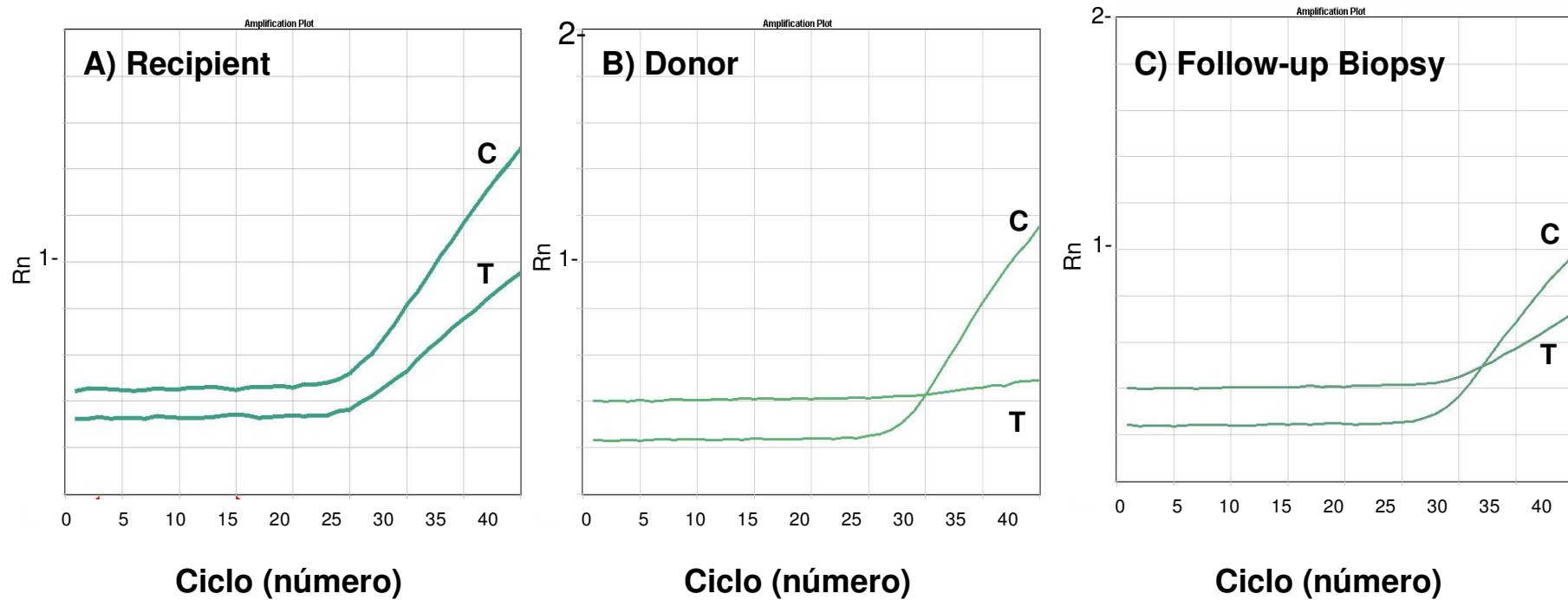
A- Linfocitos del donante guardados

B- Biopsia hepática al año (caso 1) o a los 8 años (caso 2) del TH

C- Biopsia hepática reperfusión

Determinación SNP IL28B

En qué material determinarías el polimorfismo IL28B del donante?



Caso clínico 1

Paciente varón 48 años.

TOH por CH por VHC 2007

Biopsia al año del TH: F3

Estado pre-tratamiento.

Genotipo 1b

CV: 8.998.000 UI/mL

Hb basal: 9,5 g/dL

IL28B receptor: CT

Solicitarías IL28B del donante?

Caso clínico 2

Paciente mujer 70 años.

TOH por CH por VHC 2001

Biopsia a los 8 años del TH: F2

Estado pre-tratamiento.

Genotipo 1a

CV: 4.345.000 IU/mL

DM tipo II insulín dependiente

IL28B receptor: CC

Solicitarías IL28B del donante?

IL28B donante: CC

Farmacogenética en el trasplante hepático

Podrías solicitar algún otro tipo de marcador genético antes de iniciar el tratamiento en estos pacientes ?

Polimorfismos gen Inosin-trifosfatasa ITPA (cromosoma 20)

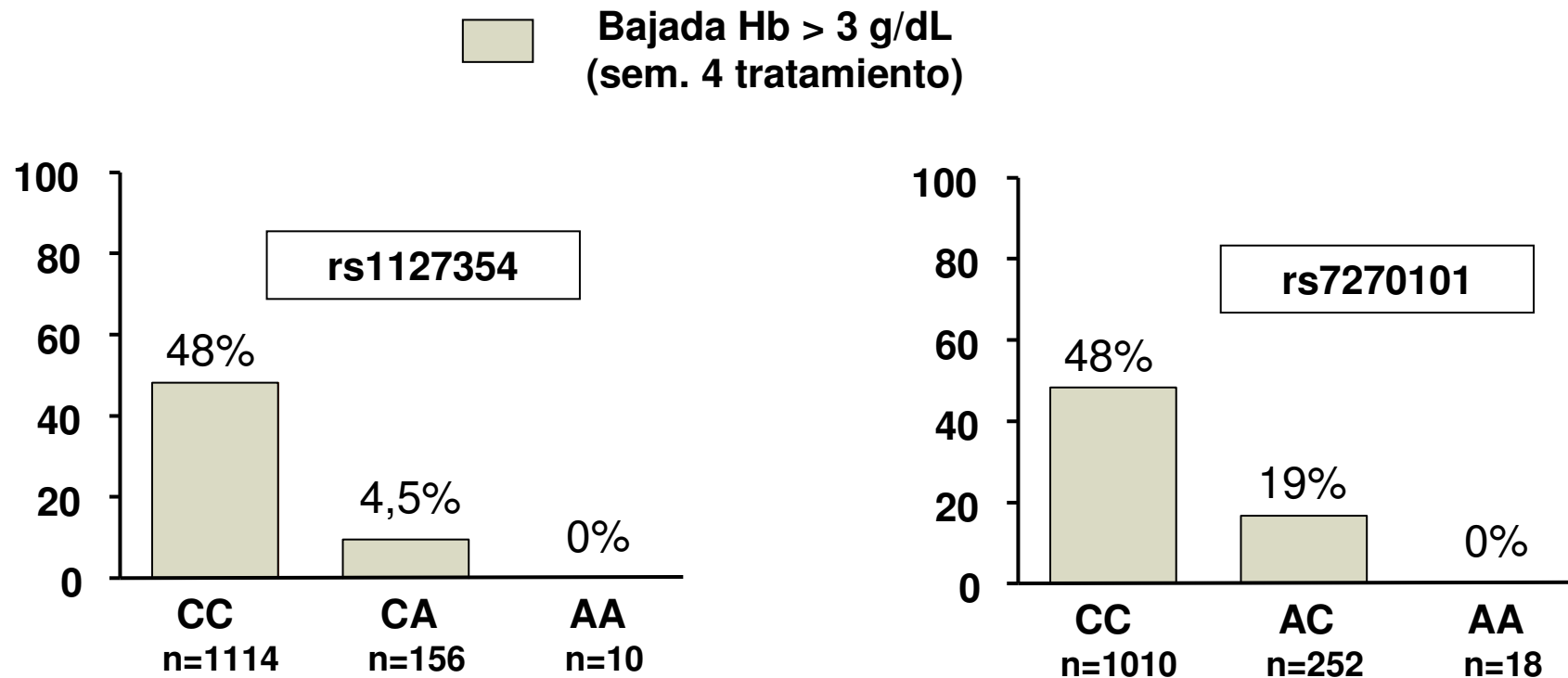
La anemia inducida por el tratamiento antiviral (en especial RBV) es la primera causa de suspensión del tratamiento antiviral en TH.

GWAS: dos polimorfismos en el cromosoma 20 (gen ITPA, inosín trifosfatasa) se asocian a la deficiencia de esta enzima.

IPT confiere protección frente a la anemia secundaria a RBV al substituir la deplección de GPT.

Predictores de desarrollo de anemia asociada a RBV

Determinación variantes gen ITPA en pacientes tratados con Peg-IFN y RBV (estudio IDEAL).



Caso clínico 1

Paciente varón 48 años.

TOH por CH por VHC 2007

Biopsia al año del TH: F3

Estado pre-tratamiento.

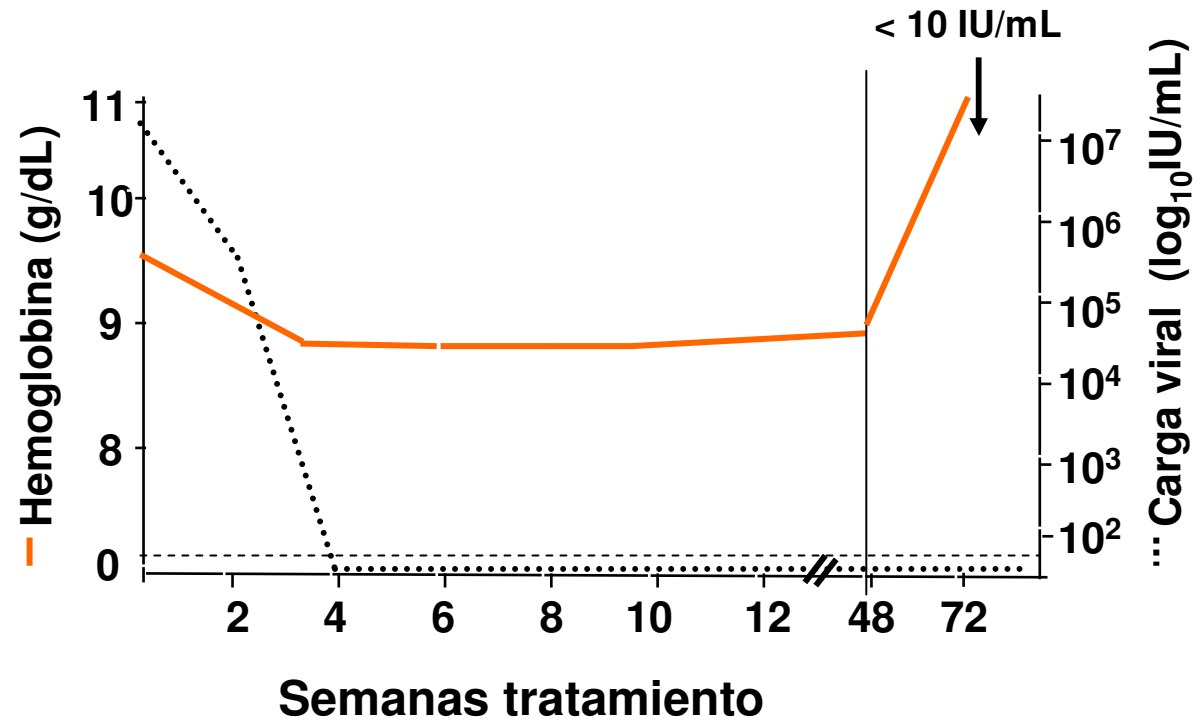
Genotipo 1b

CV: 8.998.000 IU/mL

IL28B receptor: CT

Hb basal: 9,5 g/dL

SNP rs1127354 : AA



Caso clínico 2

Paciente mujer 70 años.

TOH por CH por VHC 2001

Biopsia a los 8 años del TH: F2

Estado pre-tratamiento.

Genotipo 1a

CV: 4.345.000 IU/mL

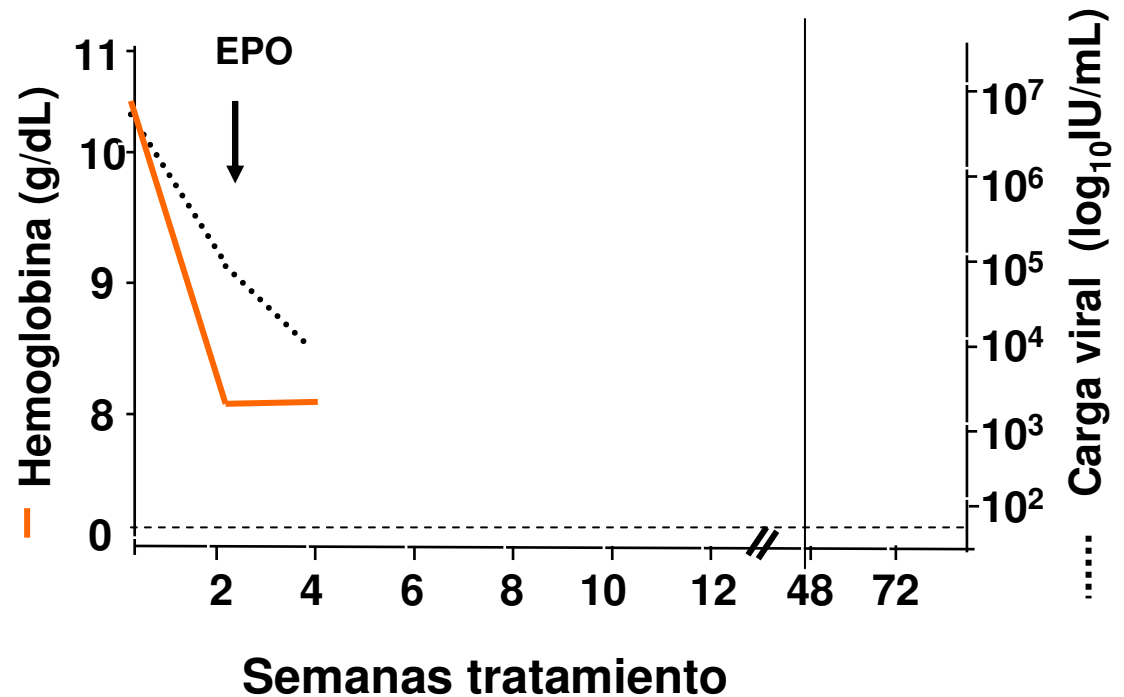
DM tipo II insulín dependiente

IL28B receptor: CC

IL28B donante: CC

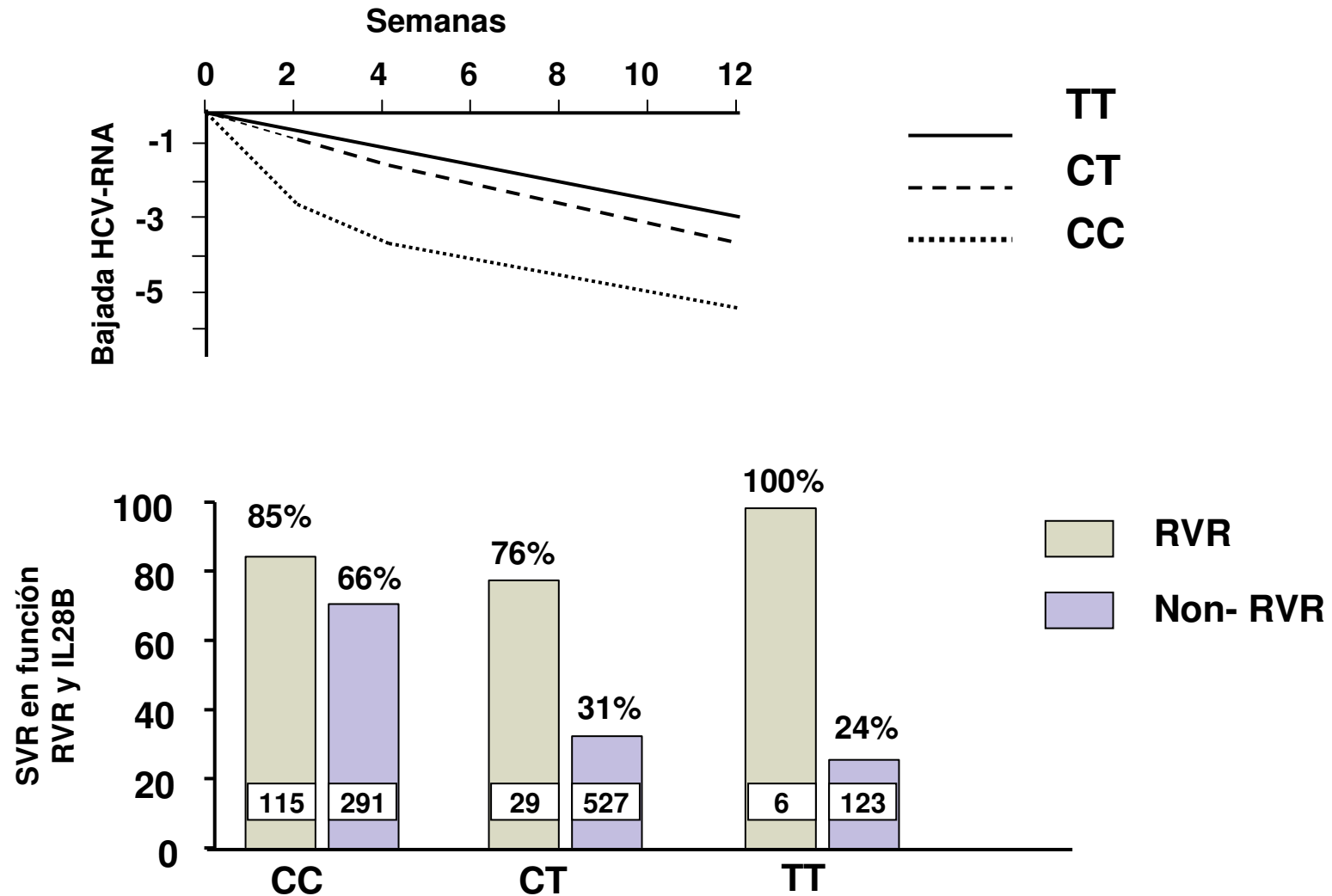
PegIFN alfa 2b 100 µg/w

Ribavirina 400 mg/12 h



Cinética precoz RNA-VHC y polimorfismo IL28B

Análisis de pacientes estudio IDEAL caucásicos (n= 1171)



Thompson et al., Gastroenterology 2010

Caso clínico 2

Paciente mujer 70 años.

TOH por CH por VHC 2001

Biopsia a los 8 años del TH: F2

Estado pre-tratamiento.

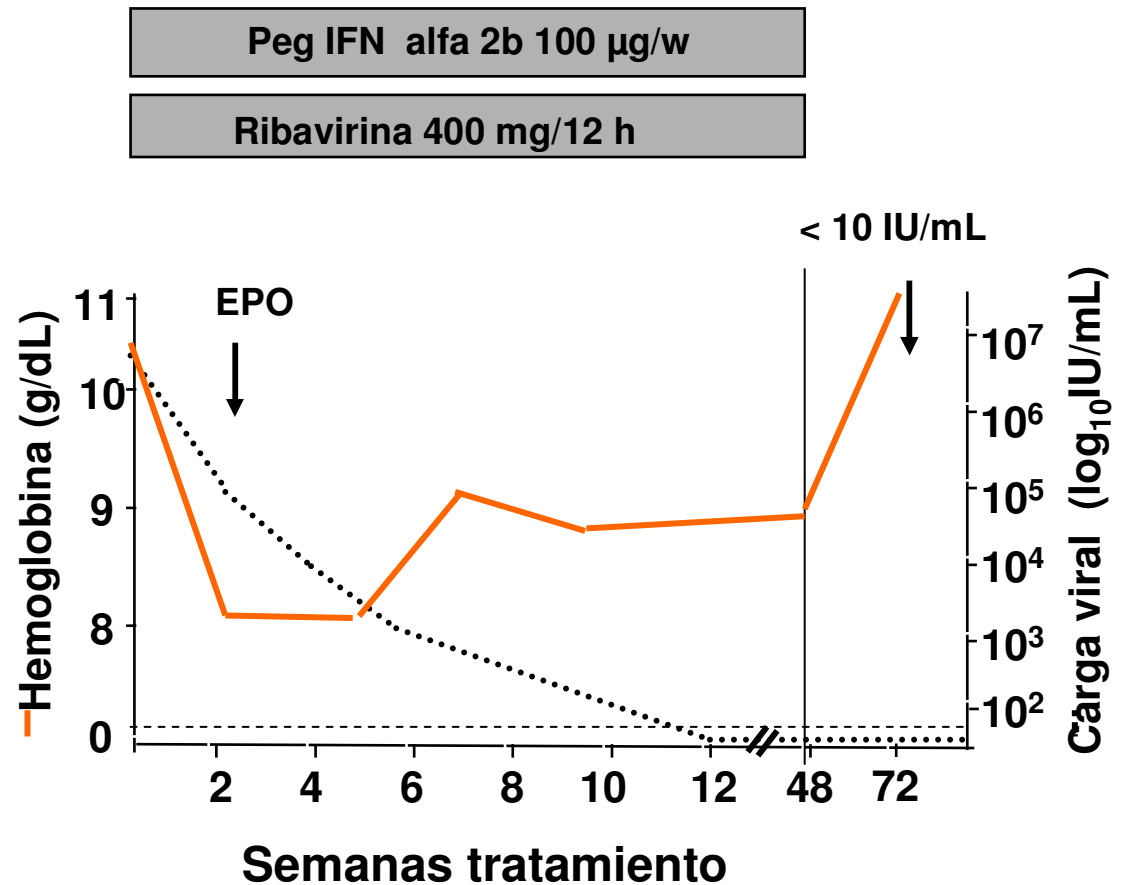
Genotipo 1a

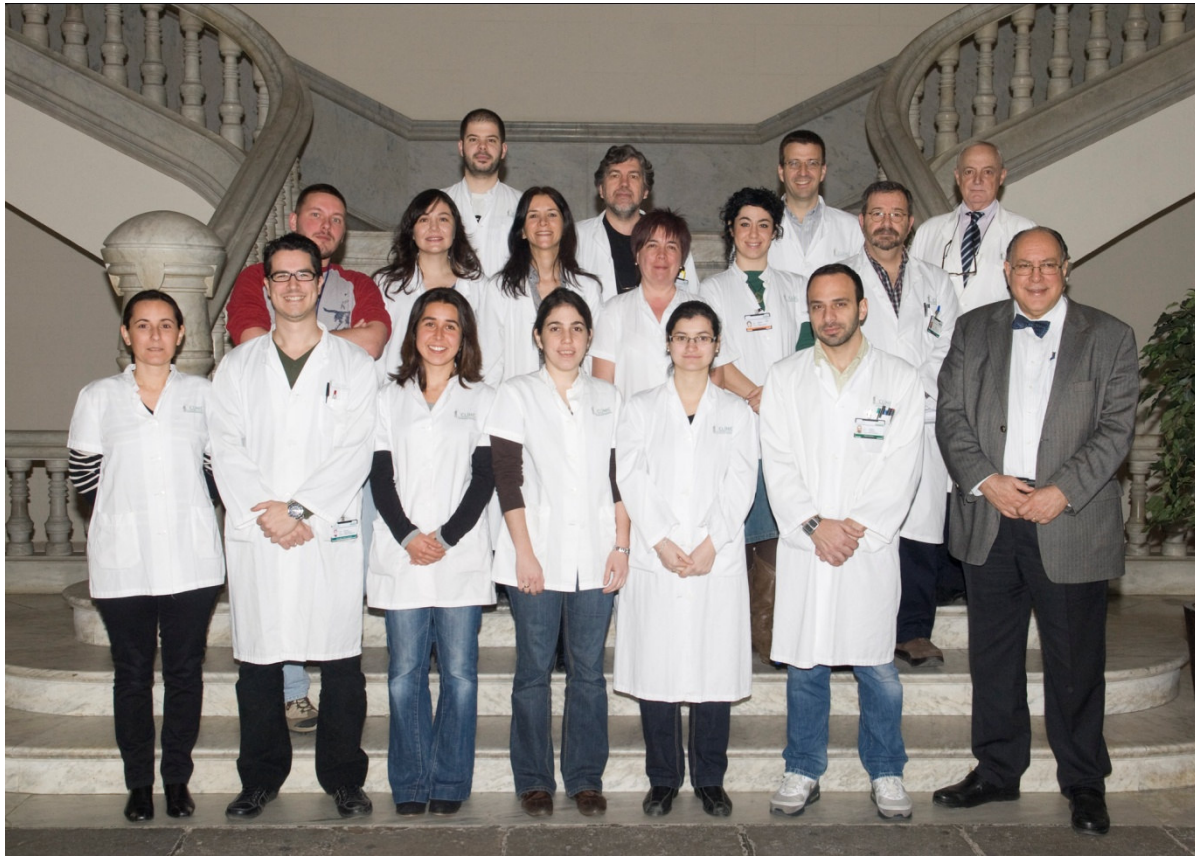
CV: 4.345.000 IU/mL

DM tipo II insulín dependiente

IL28B receptor: CC

IL28B donante: CC





Unidad Hepatología

José A Carrión

Gonzalo Crespo

Stella Martínez

Graciela Castro

Concepció Bartres

Zoe Mariño

Miquel Bruguera

Josep Costa

Jose M Sánchez-Tapias

Miquel Navasa

Xavier Forns

Laboratorio

Sofia Pérez del Pulgar

Laura Mensa

Mairene Coto

Patricia González

Georgios Koutsoudakis

Jakub Dragun

Resultados: predictores de respuesta

Genotipo de IL28B de donante y receptor: 67 pacientes
TH tratados con Peg-IFN +RBV

