

Implicancia del polimorfismo de IL18B en la infección por el virus de la Hepatitis C

Recibido: 08/06/2012

Aceptado: 28/06/2012

María M González López Ledesma*, Pula Pérez*, Diego Flichman*.

Resumen La evolución de la infección por HCV está influenciada por factores del virus y del hospedador. Entre los que atañen al virus, el genotipo es el principal factor predictivo basal de la respuesta virológica sostenida. En cuanto al hospedador, recientemente tres grupos independientes identificaron, mediante estudios de asociación genómica amplia (GWAS), una correlación entre el polimorfismo rs12979860 cercano al locus de la interleuquina 28B y la respuesta virológica sostenida. Esta contribución es sustancial en pacientes infectados por HCV-1/4; mientras que en infecciones con HCV-2/3, que usualmente son las más exitosa per se, la ventaja conferida por el polimorfismo es exigua. Por otra parte, en pacientes HIV/HCV co-infectados la contribución del polimorfismo es similar a la observada en pacientes HCV mono-infectados. La determinación del polimorfismo de IL28B conjuntamente con el genotipo de HCV podría ser de utilidad en la práctica aplicada a fin de lograr la ansiada personalización del tratamiento anti-HCV.

Palabras clave: Hepatitis C virus, Tratamiento antiviral, Genotipo, Factores predictivos, co-infección HCV/HIV

Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) constituye un problema de salud mundial; estimándose que más de 170 millones de personas se hallan infectadas en forma crónica (1,2). La infección tiene una distribución global y su prevalencia varía entre menos del 1% a más del 5% en diferentes regiones del mundo (3,4). En Argentina los datos disponibles indican que la prevalencia en donantes de sangre oscila entre el 0,5 y

*Cátedra de Virología Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA
Diego Flichman, PhD. Facultad de Farmacia y Bioquímica,
Junín 965. 1113 CABA, Argentina.
e-mail: dflichman@ffyb.uba.ar

1% (5,6), si bien en algunas localidades del país se han descripto prevalencias significativamente mayores (7).

La resolución espontánea ocurre en aproximadamente el 30% de las infecciones agudas, mientras que el resto de los pacientes evolucionan a la cronicidad, pudiendo estas progresar a cirrosis hepática con un riesgo mayor de desarrollar carcinoma hepatocelular (8-10).

El tratamiento de la infección por HCV consiste en la combinación de peginterferon alfa (PEG-IFN) y ribavirina (RBV) durante 24-48 semanas dependiendo del genotipo de HCV y la cinética viral (11). El objetivo del tratamiento es lograr una respuesta virológica sostenida (RVS), la cual refleja la erradicación de la infección.

La concomitancia de otras infecciones puede afectar la tasa de respuesta virológica al tratamiento. En particular, el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) comparte las vías de transmisión con HCV, por lo cual las coinfecciones son relativamente frecuentes (15-40%) (12). En Argentina la coinfección HCV/HIV se ha observado en el 15-30% de las infecciones por HIV (13), observándose en estos pacientes un incremento de la tasa de cronicidad y una menor tasa de respuesta al tratamiento (14).

El tratamiento con PEG-IFN/RBV es costoso, presenta múltiples efectos adversos que limitan su tolerancia y condicionan la adherencia de los pacientes al mismo. Por tal motivo, la posibilidad de disponer de marcadores predictivos de respuesta al tratamiento permite, tanto a pacientes como a médicos, tomar decisiones mejor fundamentadas sobre el riesgo-beneficio del tratamiento y la probabilidad de éxito.

Factores predictivos virales

Las decisiones terapéuticas son complejas y se toman teniendo en consideración determinantes del virus y del hospedador que ayudan a predecir la respuesta virológica (15-18). Numerosos estudios se han llevado a cabo con la finalidad de identificar marcadores que faciliten la identificación de pacientes con hepatitis crónica C que sean propensos a responder a la terapia antiviral (16). Estos pueden clasificarse como, factores predictivos basales, previos al inicio del tratamiento, **o - factores predictivos** durante el tratamiento.

Entre los factores predictivos basales se consideran:

- ✍ Genotipo viral, los pacientes infectados con el HCV-2/3 tienen una probabilidad significativamente mayor (~80%) de lograr una RVS respecto de aquellos infectados con HCV-1/4 (~45%) (17-21). Desafortunadamente, el genotipo 1 está implicado en más del 50% de las infecciones en nuestro medio, lo que hace que el tratamiento con PEG-IFN/RBV sea insatisfactorio para una importante proporción de pacientes.
- ✍ Carga viral basal, la tasa de RVS es mayor en pacientes con cargas virales basales bajas (<800 UI/ml) (22).

Entre los factores predictivos que se observan durante el tratamiento se consideran:

- ✍ Respuesta virológica precoz, definida como un descenso de la carga viral basal ≥ 2 log a las 12 semanas de tratamiento (23). En caso de no verificarse, es un marcador que se utiliza para decidir la interrupción del tratamiento, evitando efectos adversos innecesarios y disminuyendo los costos de tratamiento.
- ✍ Respuesta virológica rápida (RVR), aquellos pacientes que presentaban niveles no detectables de ARN-HCV a las 4 semanas de tratamiento tienen una probabilidad significativamente mayor de obtener una RVS (24,25) y una menor tasa de recidiva.
- ✍ Cinética viral, la rápida eliminación del virus es un factor predictivo independiente de la RVS y también se correlaciona positivamente con la baja incidencia de recurrencia en pacientes que responden al final del tratamiento (26).

Factores predictivos del hospedador

En los últimos años se verificó el mayor avance en lo que concierne a factores del hospedador asociados a la respuesta al tratamiento antiviral, cuando tres grupos independientes identificaron mediante estudios de asociación genómica amplia (GWAS), diferentes polimorfismos cercanos al locus de la interleuquina 28B (IL28B) que se asociaban significativamente a una mayor respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C (27-29).

El gen IL28B codifica el IFN- $\lambda 3$ el cual pertenece a la familia de IFN- λ , junto con IFN- $\lambda 1$ e IFN- $\lambda 2$, que son codificadas por IL29 e IL28A, respectivamente. Los IFNs- λ son potentes citoquinas que efectúan su actividad antiviral a través de la vía JAK/STAT induciendo la transcripción de genes asociados al control de infecciones virales. Si bien el mecanismo por el cual el polimorfismo de la región del gen IL28B influye en la respuesta al tratamiento aún no ha sido elucidado, diferentes estudios han sugerido una asociación entre los polimor-

fismos de IL28B y la expresión diferencial de genes estimulados por interferón (IGS) (30,31).

Polimorfismos de IL28B e infección por HCV

Los primeros estudios que asociaron diferentes polimorfismos cercanos al locus de IL28B con la respuesta virológica al tratamiento fueron realizados en grandes cohortes de pacientes, en su mayoría infectados con HCV-1 y tratados con PEG-IFN-RBV (27-29). El primero de ellos fue realizado en el marco del estudio IDEAL en el cual caracterizaron más de 500.000 polimorfismos, entre estos el polimorfismo rs12979860 fue el marcador predictivo más fuerte de RVS. Pacientes con el alelo CC tuvieron una tasa de RVS dos veces mayor respecto a aquellos con el polimorfismo CT o TT (27). Asimismo, un segundo polimorfismo, el rs8099917 fue asociado independientemente a la respuesta al tratamiento antiviral (28,32). Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por numerosos estudios (33-37). En un trabajo realizado por nuestro grupo, en colaboración con los profesionales del Hospital de Infecciosas F. Muñiz (38), caracterizamos el polimorfismo s12979860 de IL28B en 134 pacientes con infección por HCV, 64 de los cuales presentaban coinfección con HIV. En este estudio observamos que en los pacientes con el alelo CC, respecto de aquellos con el alelo CT o TT, las tasas de RVR (52.5 vs 19.5, $p < 0.001$) y RVS (67.6 vs 46.5%, 0.034) fueron significativamente mayores (Figura 1).

Poco después que se identificara la asociación entre el polimorfismo rs12979860 y la respuesta al tratamiento también se verificó su relación con la resolución es-

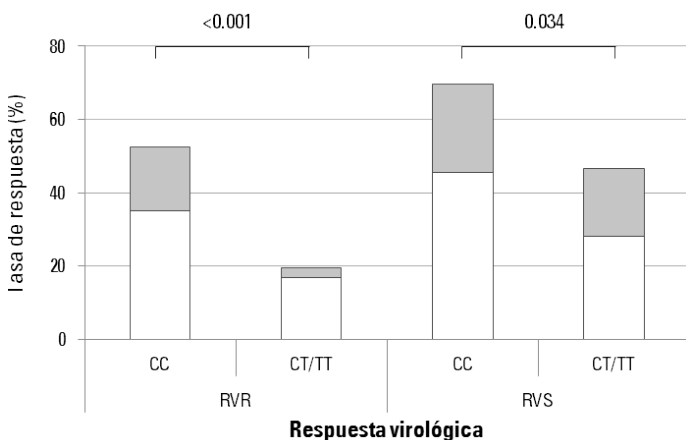


Figura 1: Contribución del polimorfismo rs12979860 de IL28B a la respuesta virológica rápida (RVR) y sostenida (RVS). En los pacientes con el alelo CC las tasas de RVR y RVS fueron significativamente mayores. HCV mono-infectados, HCV/HIV coinfectados.

pontánea de la infección (39). Esta asociación ha sido confirmada en diferentes estudios, en cohortes de niños infectados por transmisión vertical (40) y en una cohorte de mujeres infectadas a través de productos sanguíneos contaminados con anti-D (41).

IL28B y genotipos de HCV

Como se mencionó previamente, los primeros estudios que asociaron los polimorfismos de IL28B a la respuesta antiviral fueron realizados en pacientes infectados por HCV-1. A partir de este hallazgo comenzó a estudiarse el impacto de los polimorfismos en las infecciones con otros genotipos.

En un estudio del que participaron 268 pacientes infectados con HCV-2/3 no se observó una asociación entre el polimorfismo rs12979860 y la respuesta al tratamiento; si bien en aquellos pacientes que no lograban una RVR la presencia del alelo rs12979860 CC era un marcador predictivo favorable de RVS (42). Otros estudios que incluyeron pacientes infectados con diferentes genotipos, también observaron que el efecto del polimorfismo rs12979860 en la RVS se vio particularmente asociado a pacientes infectados con HCV-1/4 (32, 43).

En analogía con estos resultados, en el estudio realizado por nuestro grupo (38) observamos que, al estratificar los pacientes por genotipo, la contribución del polimorfismo rs12979860 solo se verificaba en los pacientes infectados con HCV-1/4; mientras que en aquellos infectados con HCV-2/3 el efecto del polimorfismo no se observaba o era exiguo (Figura 2).

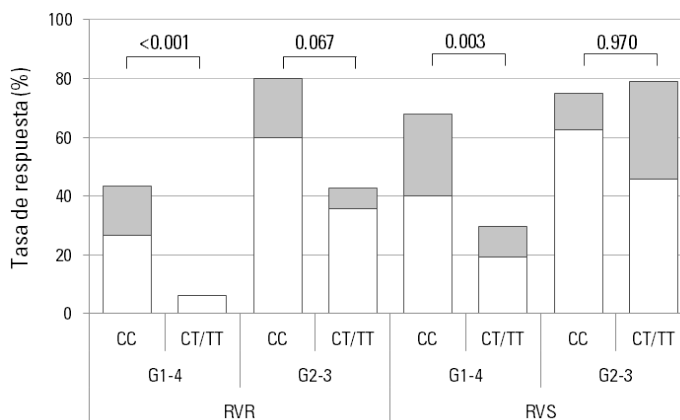


Figura 2: Contribución del polimorfismo s12979860 de IL28B a la respuesta virológica rápida (RVR) y sostenida (RVS). En los pacientes con el alelo CC las tasas de RVR y RVS fueron significativamente mayores solo en pacientes infectados con HCV-1/4. HCV mono-infectados, HCV/HIV co-infectados.

Por otra parte, en diferentes estudios se observó que la frecuencia del polimorfismo favorable, rs12979860 CC, en los pacientes infectados con HCV-1/4 fue significativamente menor respecto a pacientes infectados con HCV-2/3 (43,44-47). Este hallazgo podría sustentarse en la mayor tasa de cronicidad observada en pacientes infectados con HCV-1/4 que no presentan el polimorfismo rs12979860 CC.

En conclusión, estos resultados sugieren que la contribución del polimorfismo rs12979860 a la RVS está sesgada por el genotipo del HCV y su utilidad sería sustancial en los pacientes infectados con HCV-1/4 que resulta ser la población con peor pronóstico de respuesta al tratamiento (32,43). Mientras que, en las infecciones por HCV-2/3 usualmente más exitosa *per se*, la ventaja conferida por el polimorfismo de IL28B sería limitada.

IL28B en pacientes coinfectados por HCV y HIV

Alrededor de un tercio de las personas infectadas con HIV se hallan también infectadas con HCV (10). La coinfección con HIV modifica el curso natural de la infección por el HCV, observándose una mayor tendencia a desarrollar fibrosis, mayor progresión a insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular; asimismo, la tasa de respuesta al tratamiento antiviral es menor que en los pacientes mono infectados por HCV, oscilando entre el 45 y 50% (14).

A pesar de los cambios inmunológicos relacionados con la infección por HIV, estos no afectan la asociación entre el polimorfismo de IL28B y la resolución de la infección (38). Diferentes estudios validaron la asociación entre el polimorfismo de IL28B y la RVS al tratamiento antiviral en pacientes coinfectados (43,47,48). En un estudio que incluyó 154 pacientes HCV/HIV coinfectados se observó que el polimorfismo rs12979860 se asociaba con la RVS independientemente del genotipo, si bien en los pacientes infectados por HCV-3 no alcanzaron valores significativos (47). Asimismo, en otro estudio que incluyó 164 pacientes HCV/HIV coinfectados, se observó que la tasa de RVS fue mayor en los pacientes con el alelo CC que en los aquellos con el alelo CT/TT. Sin embargo, el efecto del polimorfismo de IL28B se evidenció solamente en las infecciones por HCV-1/4 (43).

Es llamativo que en individuos HCV/HIV coinfectados, quienes usualmente presentan bajas tasas de resolución espontánea y RVS, el polimorfismo de IL28B mantenga su contribución en el control de la infección. En el estudio realizado por nuestro grupo (38), las tasas de respuesta entre HCV mono infecta-

dos y HCV/HIV coinfectados fueron similares a excepción de la tasa de RVR en pacientes con el alelo CT/TT en la cual los pacientes coinfectados mostraron tasas significativamente menores (11,8%) en comparación a los pacientes HCV mono infectados (29.4%) (Figura 3). Este resultado sugiere, considerando que las tasas de RVS fueron similares entre ambos grupos, que en pacientes que presentan el alelo CT/TT el valor predictivo de la RVR es diferente entre pacientes HCV mono infectados y pacientes HCV/HIV coinfectados.

En conclusión, estos resultados sugieren que la coinfección con HIV no altera la contribución del polimorfismo rs12979860 en la RVS.

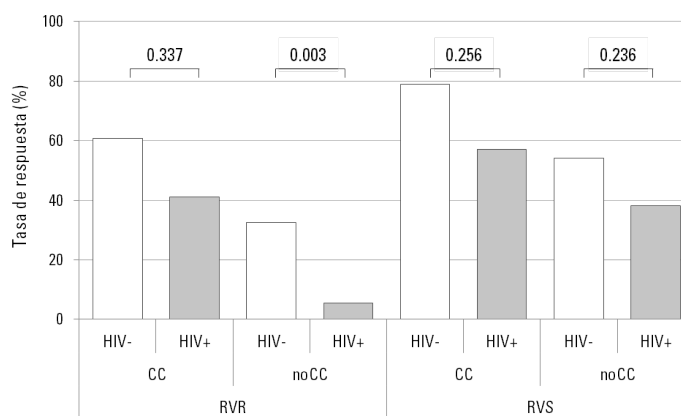


Figura 3: Contribución del polimorfismo rs12979860 de IL28B a la respuesta virológica rápida (RVR) y sostenida (RVS) en pacientes HCV mono-infectados, HCV/HIV coinfectados. Sólo se verificó una diferencia significativa en la tasa de RVR en los pacientes que presentaban el alelo rs12979860 CT/TT.

Conclusión

La asociación entre el polimorfismo de IL28B tanto en la resolución de la infección, como en la respuesta al tratamiento sustenta el concepto de que la evolución de la infección por HCV está influenciada por factores del hospedador.

En el trabajo realizado por nuestro grupo, el análisis en forma conjunta de los factores predictivos basales: genotipo viral, polimorfismo rs12979860 y mono-infección con HCV nos permitió observar el efecto aditivo de los diferentes factores y en particular, que la presencia de dos factores predictivos favorables es suficiente para obtener una tasa de RVS superior al 80% (Figura 4).

La tipificación de los polimorfismos de IL28B tiene un gran potencial como herramienta de diagnóstico clínico para ayudar a evaluar la probabilidad de respuesta a la terapia actual, tanto en pacientes HCV mono infectados como en HCV/HIV coinfectados.

La determinación del polimorfismo de rs12979860 conjuntamente con la del genotipo de HCV podría proporcionar, particularmente en pacientes infectados con HCV-1/4, un poder discriminatorio adicional en la identificación de posibles respondedores al tratamiento.

La caracterización molecular del genoma humano contribuye a lograr la ansiada personalización de tratamiento anti-HCV.

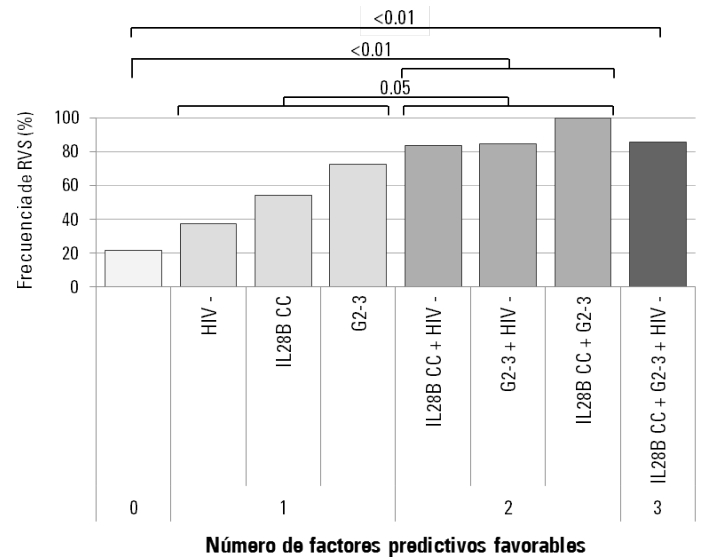


Figura 4: Valor predictivo de RVS de marcadores basales. Los distintos marcadores muestran un carácter aditivo y la presencia de dos marcadores favorables se asocia con tasas de RVS mayores al 80%.

Referencias

- Pawlotsky JM (2004) Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends Microbiol* 12: 96-102.
- Mizokami M, Tanaka Y (2004) Molecular evolutionary analysis predicts the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States and Japan. *Cancer Chemother Pharmacol* 54: Suppl 1583-1586.
- Colin W Shepard, Lyn Finelli, Miriam J Alter. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-567.
- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:107-115.
- Fainboim H, González J, Fassio E, Martínez A, Otegui L, Eposto M, Cahn P, Marino R, Landeira G, Suaya G, Gancedo E, Castro R, Brajterman L, Laplumé H. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicenter study. *J Viral Hepatitis*. 1999; 6:53-57.
- de los Angeles Pando M, Biglione MM, Toscano MF, Rey JA, Russell KL, Negrete M, Gianni S, Martinez-Peralta L, Salomon H, Sosa-Estani S, Montano SM, Olson JG, Sanchez JL, Carr JK, Avila MM. Human immunodeficiency virus type 1 and others viral co-infections among heterosexual men and women in Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2004; 71: 153-159.
- Golemba MD, Di Lello FA, Bessone F, Fay F, Benetti S, Jones LR, Campos RH. High prevalence of hepatitis C virus genotype 1b infection in a small town of Argentina. Phylogenetic and Bayesian coalescent analysis. *PLoS One*. 2010; 5: e8751.
- Wilson LE, Torbenson M, Astemborski J, Faruki H, Spoler C, Rai R, Mehta S, Kirk GD, Nelson K, Afdhal N, Thomas DL. Progression of liver fibrosis among injection drug users with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 788-795.
- Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnott J, Wilson LE, Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-456.
- Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 383-398.
- Ghany M, Strader D, Thomas D, Seeff L. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49:1335-1374

12. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21:1073-1089.
13. Laufer N, Quarleri J, Bouzas MB, Juncos G, Cabrini M, Moretti F, Bolcic F, Fernández-Giuliano S, Mammana L, Salomón H, Cahn P. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and HIV coinfection among people living with HIV/AIDS in Buenos Aires, Argentina. *Sex Transm Dis*. 2010;37: 342-343.
14. Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. *J Hepatol* 2006;44(Suppl 1):S44-S48.
15. Lindsay KL. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S114-S120.
16. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol*. 2008; 49:634-651.
17. Di Bisceglie AH, Hoofnagle JH. Optimal therapy of Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:121-127.
18. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: S122-S127.
19. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill. Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-355.
20. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
21. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
22. Ferenci P. Predictors of response to therapy in Chronic Hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004; 21:S25-S31.
23. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, Zeuzem S, Fried MW, Wright TL, Pockros PJ, Häussinger D, Smith CI, Lin A, Pappas SC. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alpha-2a (40KD). *J Hepatol*. 2002; 37:500-506.
24. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, Stauber R, Bischof M, Bauer B, Datz C, Löschenberger K, Formann E, Stauffer K, Steindl-Munda P. Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008; 135:451-458.
25. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. *J Hepatol*. 2006;44:97-103
26. Layden-Almer JE, Cotler SJ, Layden TJ. Viral kinetics in the treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2006; 13:499-504.
27. GeD, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shiana KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. *Nature* 2009; 461:399-401.
28. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009; 41:1105-1109.
29. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41:1100-1104.
30. Urban TJ, Thompson AJ, Bradrick SS, et al. IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010; 52:1888-1896.
31. Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010; 139:499-509.
32. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, Bochud M, Battegay M, Bernasconi E, Borovicka J, Colombo S, Cerny A, Dufour JF, Furrer H, Günthard HF, Heim M, Hirschel B, Malinverni R, Moradpour D, Mühlhaupt B, Witteck A, Beckmann JS, Berg T, Bergmann S, Negro F, Telenti A, Bochud P. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010; 138:1338-1345.
33. Yu ML, Huang CF, Huang JF, Chang NC, Yang JF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Li YN, Wu MS, Dai CY, Juo SH, Chuang WL. Role of interleukin-28B polymorphisms in the treatment of hepatitis C virus genotype 2 infection in Asian patients. *Hepatology*. 2011; 53:7-13.
34. Ridruejo E, Solano A, Marciano S, Galdame O, Adrover R, Cocozzella D, Delettieres D, Martínez A, Gadano A, Mandó OG, Silva MO. Genetic variation in interleukin-28B predicts SVR in hepatitis C genotype 1 Argentine patients treated with PEG IFN and ribavirin. *Ann Hepatol*. 2011; 10:452-457.
35. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, Herrmann E, Lötsch J, Berg T. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol*. 2011; 54:415-421.
36. Moghaddam A, Melum E, Reinton N, Ring-Larsen H, Verbaan H, Bjørø K, Dalgard O. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology*. 2011; 53:746-754.
37. Ridruejo E, Solano A, Marciano S, Galdame O, Adrover R, Cocozzella D, Delettieres D, Martínez A, Gadano A, Mandó OG, Silva MO. Genetic variation in interleukin-28B predicts SVR in hepatitis C genotype 1 Argentine patients treated with PEG IFN and ribavirin. *Ann Hepatol*. 2011; 10:452-7.
38. Flichman D, Alechine E, Di Benedetto N, Perez P, Estepo C, Peralta M, Schroder T, Bouzas B, Campos R, Fainboim H, Corach D. Contribution of Interleukin-28B genetic variants and HCV genotype to virological response in HCV monoinfected and HIV/HCV coinfecting patients. *En prensa*.
39. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G, Goedert JJ, Kirk GD, Donfield SM, Rosen HR, Tobler LH, Busch MP, McHutchison JG, Goldstein DB, Carrington M. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009; 461:798-801.
40. Ruiz-Extremera A, Muñoz-Gámez JA, Salmerón-Ruiz MA, de Rueda PM, Quiles-Pérez R, Gila-Medina A, Casado J, Belén Martín A, Sanjuan-Núñez L, Carazo A, Pavón EJ, Ocete-Hita E, León J, Salmerón J. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology*. 2011; 53:1830-1838.

41. Dring MM, Morrison MH, McSharry BP, Guinan KJ, Hagan R; Irish HCV Research Consortium, O'Farrelly C, Gardiner CM. Innate immune genes synergize to predict increased risk of chronic disease in hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:5736-5741.
42. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, Shianna KV, Mottola L, Petruzzellis D, Bacca D, Carretta V, Minerva N, Goldstein DB, McHutchison JG. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology*. 2010; 139:821-827.
43. Rallón NI, Naggie S, Benito JM, Medrano J, Restrepo C, Goldstein D, Shianna KV, Vispo E, Thompson A, McHutchison J, Soriano V. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2010; 24: F23-F29.
44. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, Tillmann HL, Muir AJ, McHutchison JG. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010; 138:2307-2314.
45. Bochud PY, Bibert S, Negro F, Haagmans B, Soulier A, Ferrari C, Missale G, Zeuzem S, Pawlotsky JM, Schalm S, Hellstrand K, Neumann AU, Lagging M. J IL28B polymorphisms predict reduction of HCV RNA from the first day of therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011; 55:980-988.
46. Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Abad-Molina C, Romero-Gómez M, Barroso N, Aguilar-Reina J, Núñez-Roldán A, González-Escribano MF. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology*. 2010; 52:33-37.
47. Pineda JA, Caruz A, Rivero A, Neukam K, Salas I, Camacho A, Palomares JC, Mira JA, Martínez A, Roldán C, de la Torre J, Macías J. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:788-795.
48. Nattermann J, Vogel M, Nischalke HD, Danta M, Mauss S, Stellbrink HJ, Baumgarten A, Mayr C, Bruno R, Tural C, Klausen G, Clotet B, Naumann U, Lutz T, Rausch M, Schewe K, Bienek B, Haerter G, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C. *J Infect Dis*. 2011; 203:595-601.

Role of IL28B polymorphism in Hepatitis C infection

Summary *The likelihood of attaining a sustained virological response in patients with chronic HCV infection depends on viral and host related factors. Among those related to the virus, the genotype is the strongest basal predictor of sustained virological response. As regards host factors three independent studies recently identified, through genome-wide association study (GWAS), a relationship between the rs12979860 single nucleotide polymorphisms near the interleukin 28B locus and the sustained virological response. This contribution had been proven in HCV-1/4 infected patients; whereas, in HCV-2/3 infections, usually the most successful treated, the advantage conferred by the polymorphism was limited. In addition, in HIV/HCV co-infections the contribution of IL28B polymorphism is similar to that observed in HCV mono-infected patients. Used in conjunction with HCV genotype, IL28B rs12979860 polymorphism may provide additional discriminatory power to identify likely responders to treatment. These findings suggest the possibility of personalized medicine for the treatment of this disease.*

Key words: *Hepatitis C virus, Antiviral therapy, Genotypes, Predictive factors, HCV/HIV co-infection.*