

## **Perspectivas de la genética y la farmacogenética en la hepatitis C**

*Manuel Romero Gómez*

*Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.*

El conocimiento del genoma humano ha abierto una nueva vía de estudio en la tarea de definir la fisiopatología y el diagnóstico de las enfermedades digestivas, permitiendo en una segunda fase un nuevo enfoque terapéutico con una selección individualizada del mejor régimen terapéutico disponible para cada paciente. Se han descrito unos 100.000 genes en el genoma humano con 3 billones de pares de bases. Se estima que se detectan variaciones, modificaciones o mutaciones genéticas (polimorfismos) en 1 cada 2000 pares de bases a lo largo de todo el genoma, de forma que se han descrito más de 2 millones de polimorfismos, siendo el cambio de un único nucleótido (SNP, single nucleotide polymorphism), la forma más frecuentemente detectada. Estos polimorfismos genéticos pueden jugar un papel en la evolución de las enfermedades digestivas de forma que alteren las etapas en el desarrollo de la enfermedad, desde la susceptibilidad a la enfermedad, hasta la posibilidad de remisión espontánea, la progresión de las lesiones o la respuesta al tratamiento.

### **MUCHOS POLIMORFISMOS ¿IMPLICACIÓN FUNCIONAL?**

La mayoría de los polimorfismos detectados no tienen ninguna repercusión en la funcionalidad de la proteína y por tanto, aunque se detectase una asociación entre un polimorfismo y una enfermedad, este polimorfismo no podría implicarse en la fisiopatología. Por tanto, antes de poder asociar un cierto polimorfismo a una enfermedad, debemos asegurarnos de cual es el efecto fisiopatológico de la mutación. Por ejemplo, el gen TNF ha sido ampliamente estudiado y se han descrito dos polimorfismos bi-alélicos (un cambio A>>G en la posición -238 o en la posición -308). Mientras esta mutación en la posición -308 se ha asociado a una sobreexpresión de la proteína TNF en pacientes sanos o con diversas enfermedades, el polimorfismo -238 no tiene implicación funcional descrita, por lo que la asociación detectada entre este polimorfismo y al progresión de la hepatitis C es difícil de explicar.

### **ENFERMEDADES POLIGÉNICAS. NO ENCONTRAREMOS UN ÚNICO GEN RESPONSABLE**

La hepatitis C es un claro ejemplo de enfermedad moduladas por factores virales y factores genéticos con un claro componente poligénico. Tras el hallazgo del

gen HFE y la fuerte asociación entre la existencia de mutación homocigota C282Y y el desarrollo de hemocromatosis genética, se han realizado numerosos estudios encaminados a descubrir el gen que explicase los diferentes comportamientos evolutivos de las enfermedades digestivas, desde la susceptibilidad a la posibilidad de curación o remisión. Los genes implicados en la respuesta inmune han sido ampliamente analizados y encontrados en numerosos estudios como responsables de diferentes situaciones clínicas. Es bien conocido que el alelo de HLA de clase II DRB1\*01 se detecta con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que expuestos a una fuente de infección por el virus de la hepatitis C es capaz de inducir una respuesta inmune vigorosa que condiciona una mayor tasa de aclaramiento de la infección. En cambio, abordajes más amplios incluyendo genes que podrían participar en otros pasos fisiopatológicos de las enfermedades digestivas han conducido a resultados contradictorios.

#### **DISEÑO DE UN ESTUDIO GENÉTICO EN HEPATITIS C**

Los pasos más importantes a la hora de la realización de un estudio genético son:

- a) Selección correcta de los genes a testar.
- b) Definición de las variables
- c) Estudio estadístico: Poder de la muestra.

#### **UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN HEPATITIS C:**

La secuenciación del genoma humano ha permitido conocer la existencia de un gran número de polimorfismos. El estudio de la asociación entre estos polimorfismos y la enfermedad hepáticas por virus C es un área de investigación muy activa en la actualidad y en la que se depositan grandes esperanzas. De todas formas, el análisis de los estudios presentados no permiten detectar grandes asociaciones ni la preponderancia de algún polimorfismo sobre algún evento concreto. No obstante, el estudio no ha hecho más que empezar. El descubrimiento de una asociación entre un polimorfismo genético y la progresión de la fibrosis, la respuesta al tratamiento o a la susceptibilidad a padecer hepatitis C podría ayudar a dilucidar la patogenia de la enfermedad, así como a diseñar nuevas dianas terapéuticas, y en caso de que se considere que la función anómala de la proteína es primordial, se podrá ensayar en un futuro cercano terapia génica que pudiese controlar la enfermedad en ciertos pacientes. No obstante, muchas observaciones genéticas pueden tener una lectura doble, así, por ejemplo, el genotipo 2/2 del gen SCL11A1 ejerce un efecto antifibrogénico en pacientes con hepatitis C, mientras que al mismo tiempo también se asocia a un riesgo aumentado de padecer tuberculosis.

Curiosamente, el alelo €4 protege frente a la progresión de la fibrosis en la hepatitis C, pero favorece el desarrollo de encefalitis por virus herpes y enfermedad de Alzheimer.

Como se resume en la tabla 2, para diseñar un estudio genético se ha de definir la variable principal, intentando que sea una variable dicotómica y que cada valor tenga una interpretación clínica diferente (por ejemplo, al analizar la fibrosis podemos dividir a los pacientes en F3-F4 o F0-F2, pero no tendríamos en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad, de ahí que pudiese ser más correcto clasificar a los pacientes en “fibrosadores” lentos o rápidos). No se puede confirmar una asociación hasta que no se analice considerando todos los factores de confusión que puedan afectar al resultado (por ejemplo, no podemos analizar el impacto de un polimorfismo en la posibilidad de respuesta al tratamiento si no tenemos en cuenta el genotipo viral). Por último, desde el punto de vista estadístico es importante que el estudio tenga un poder estadístico superior al 80% y para ello será necesario incluir un gran número de pacientes en cada brazo a estudiar, probablemente no menos de 150, aunque esta es una cifra arbitraria. En el análisis estadístico se ha de corregir la significación por el número de comparaciones realizadas y cualquier asociación se ha demostrar en el análisis multivariante incluyendo todos los factores de confusión.

Es muy poco probable que un único polimorfismo pueda explicar la progresión de la fibrosis o la respuesta al tratamiento, no obstante asociaciones fuertes, contrastadas en diferentes estudios, sí pueden permitir confeccionar diferentes “mapas” genéticos que permitan un acercamiento individualizado a los pacientes con hepatitis C.

Tabla 1.- Principales genes implicados en la susceptibilidad, respuesta al tratamiento y la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis C.

Gen	Polimorfismos	Fibrosis	Respuesta	AVE	Ref ()
HLA II	HLA DRB1*11	Protege			(45,46)
	HLA DRB1*03	Progresión			
	HLA DRB1*01			AVE	(6)
HLA I	HLA B44		RS		(22)
Citoquinas					

TGF-beta1	- 25 Arg/Pro -29 C/C	Progresión	RS		(44) (20)
Angiotensinógeno	-6 G/A				
TNF	-238 A -308 A	No asociación	No asociación		(19)
IL-10	ACC/ATA -592 AA		RS		(21)
IL-6	-6 C/C			AVE	(7)
Moléculas reguladoras de la entrada del VHC en el hepatocito					
APO E	€4 alelo	Protege	RS		(18,47)
CCR5	D32 - 2132 TT	Progresión (44)		AVE	(13)
Rantes	-408	No efecto		No efecto	(13)
MIP-1a					
MIP-1b					
MCP-2	Q46K	Progresión			(49)

Tabla 1 (Cont)

Gen	Polimorfismos	Fibrosis	Respuesta	AVE	Ref ()
Genes reguladores del metabolismo del hierro					
HFE	H63D C282Y	Progresión Progresión	No efecto		(26 – 31)
SCL11A1	Alelo 3 Genotipo 2/2	Progresión Protege			(22)
TfR1		No	No efecto	No	(35)
NRAMP2	C1303A	No	No efecto	No	(39)
Genes implicados en el desarrollo de fenómenos trombóticos					
FACTOR V LEIDEN	Arg506Gln	Progresión			(53,54)
PROTROMBINA	G20210A	No efecto	No efecto		(54)
Genes codificadores de proteínas antivirales					
MxA	-88T		RS		(16)
5'-2'-OAS	-3'UTR GG		No asociación		(17)
PKR	Largo/largo		RS		(17)

Tabla 2.- Principales aspectos a tener en cuenta al diseñar un estudio sobre el impacto de ciertos polimorfismos en la hepatitis C.

	SUSCEPTIBILIDAD AVE	FIBROSIS	RESPUESTA AL TRATAMIENTO
Variable Principal	- ARNVHC positivo - Rta CTL específica frente a Ag VHC - antiVHC positivo	- IPF - Cirrosis : F0-F2 vs. F3-F4 - Fibrosadores: lentos vs. rápidos	RS vs. No-RS
Factores de confusión	Pacientes no expuestos a VHC	Alcohol, IMC, edad, sexo, coinfección VIH, edad de la infección	Genotipo, Carga viral, resistencia a la insulina, fibrosis, raza.
Poder estadístico	Incluir series de al menos 150 casos en cada brazo de estudio		
Análisis estadístico	P corregida = $p/n^{\circ}$ de comparaciones Análisis multivariante		

AVE: Aclaramiento viral espontáneo.

IPF: Índice de progresión de la fibrosis.

RS: Respuesta sostenida