

# Asociación de KIR2DS5 con la respuesta al tratamiento en pacientes con VHC.

M. Muñoz<sup>1</sup>, L. Gimeno<sup>2</sup>, M.V. Bernardo-Pisa<sup>2</sup>, J.M. Bolarín<sup>2</sup>, S. Soriano<sup>2</sup>, B. Las Heras-Ferre<sup>2</sup>, I. Legaz<sup>2</sup>, R.M. Blanco-García<sup>2</sup>, T.López<sup>1</sup>, S. Martínez-Millan<sup>1</sup>, J. Rodríguez<sup>3</sup>, A. Jurado<sup>4</sup>, C. Llamaza<sup>4</sup>, M.R. Álvarez-López<sup>2</sup>, M.R. Moya-Quiles<sup>2</sup>, M. Miras<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-Servicio de Medicina Digestiva, <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-Servicio de Inmunología, IMIB-Arrixaca, <sup>3</sup>Hospital General Universitario Reina Sofía-Servicio de Medicina Digestiva, <sup>4</sup>Hospital Rafael Méndez-Servicio de Medicina Digestiva, <sup>5</sup> Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-Servicio de Medicina Digestiva- Murcia.

## INTRODUCCIÓN

Las células NK son importantes efectores que participan en la respuesta inmune frente a patógenos, entre ellos las células infectadas por virus. La función de estas células NK está regulada por una red de receptores activadores e inhibidores, incluyendo los receptores KIR. Estos receptores modulan el desarrollo y actividad de las células NK y algunas poblaciones de linfocitos T CD8+ al interactuar con las moléculas MHC de clase I. La infección crónica por el virus de la Hepatitis C (VHC) es una de las causas del desarrollo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma, suponiendo su tratamiento y el manejo de sus complicaciones un gran gasto sanitario. Varios factores del huésped y del virus influyen en la respuesta al tratamiento y aproximadamente el 50% de los pacientes con genotipo 1 del VHC alcanzan una respuesta viral sostenida. La asociación más fuerte se ha encontrado para el genotipo CC del SNP rs12979860 de la IL28B aunque otros factores genéticos del paciente están por determinar.

## MÉTODOS

Se han analizado 83 pacientes con Hepatitis C crónica tratados con doble (RBV+IFNpeg) y triple terapia (Telaprevir o Boceprevir). El análisis del polimorfismo IL28B (rs12979860) se ha realizado mediante PCR cuantitativa. El análisis de los genes KIR se ha realizado mediante tecnología Luminex Lifecodes KIR-SSO (Tepnel Lifecodes Corporation Stamford, UK). La respuesta al tratamiento se ha medido en términos de respuesta virológica rápida (RVR) entre las 4-8 semanas desde el inicio del mismo.

## OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue investigar el papel de los genes KIR en la respuesta a la terapia combinada en un grupo de pacientes con infección crónica por VHC.

## RESULTADOS

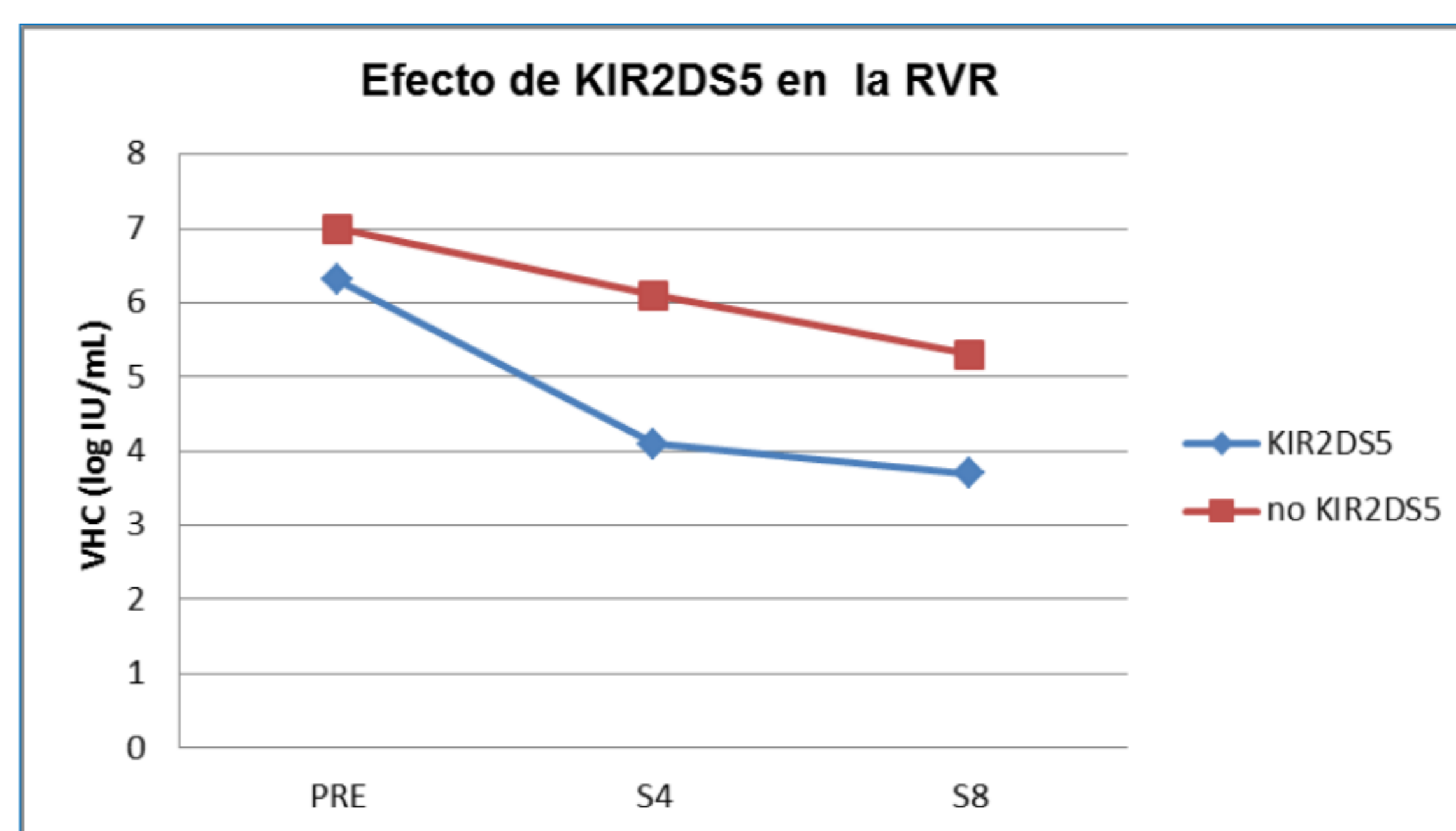
Del total de los 83 pacientes, 57 (68,7%) alcanzaron una RVR mientras que los 26 restantes no respondieron. El análisis de los genes KIR reveló que todos los pacientes con KIR2DS5 (n=17) presentan una RVR (p=0.001; Pc=0.016). El análisis de los genes KIR en estos 17 pacientes KIR2DS5+ muestra que 12 de ellos (70.6%) son además KIR2DS1+, KIR2DS4+ y KIR3DS1+, lo que sugiere que podría tratarse de un haplotipo respondedor rico en genes activadores. No se encontraron diferencias significativas en el resto de genes KIR estudiados.

Gen KIR	Pacientes VHC n=196	Controles n=154
<b>Inhibidores</b>		
2DL1	192(98)	150(97)
2DL2	110(56)	82(53)
2DL3	173(88)	142(92)
2DL5	196(100)	154(100)
3DL1	188(96)	143(93)
3DL2	196(100)	154(100)
3DL3	196(100)	154(100)
<b>Activadores</b>		
2DS1	64(33)	66(43)
2DS2	110(56)	82(53)
2DS3	62(32)	39(25)
2DS4	188(96)	142(92)
2DL4	196(100)	154(100)
2DS5	49(25)	49(32)
3DS1	63(32)	63(41)

Frecuencias de genes KIR en pacientes y controles sanos.

IL28B rs 12979860	Controles n=95	Pacientes VHC n=114	Pacientes VHC en Tratamiento (DT o TT) n=85	
			RVR	no RVR
CC	48(50)	45(40)	18(31)*	1(4)
CT	42(44)	55(48)	31(53)	16(59)
TT	5(5)	14(12)	9(15)	10(37)

Distribución de genotipos IL28B en pacientes y controles en los que no se observó diferencias significativas. Si se observaron entre pacientes respondedores y no respondedores (\* p=0.006) El P-valor fue calculado mediante el test de Fisher.



Genes KIR	Pacientes VHC en Tratamiento (DT o TT) n=85	
	RVR	no RVR
<b>Inhibidores</b>		
2DL1	56(98)	25(96)
2DL2	31(54)	19(73)
2DL3	52(91)	19(73)
2DL5	32(56)	10(39)
3DL1	54(95)	26(100)
3DL2	57(100)	26(100)
3DL3	57(100)	26(100)
<b>Activadores</b>		
2DS1	21(37)	3(12)*
2DS2	31(54)	19(73)
2DS3	18(32)	10(39)
2DS4	54(95)	26(100)
2DL4	57(100)	26(100)
2DS5	17(30)	0(0)**
3DS1	20(35)	4(15)

El P-valor fue calculado mediante el test de Fisher. \* p=0.02, Pc=0.32; \*\* p=0.001, Pc=0.026.

## CONCLUSIONES

Aunque estos resultados necesitan confirmarse en una serie más amplia de pacientes en tratamiento, el análisis de los genes KIR podría ser de interés, en combinación con otros parámetros tales como el polimorfismo rs12979860 de la IL28B para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con infección crónica por VHC.

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación Séneca de la Región de Murcia (04487/GERM/06), Fondo de investigación Sanitaria (FIS; PI10/1964) y el CIBERehd.

