

Hepatitis C-virus-infektion og human genetik

Thomas Benfield & Louise Nygaard Clausen

STATUSARTIKEL

Dansk Selskab for
Infektionsmedicin

Hepatitis C-virus (HCV) er årsag til kronisk leverbetændelse hos 180 mio. mennesker [1]. Kronisk HCV-infektion er en førende årsag til cirrose, hepatocellulært karcinom og levertransplantation. Helbredelsesraten ved behandling med pegyleret interferon- α (pegIFN- α) og ribavirin (RBV) varierer mellem 40% og 80%, og behandlingen er ledsaget af hyppige og alvorlige bivirkninger. Kun få af verdens smittede har været forsøgt behandlet. Omkring 25% af de akut smittede opnår spontan viruskontrol, hvorved HCV elimineres. Baggrunden for det variable behandlingsrespons og forklaringen på, at nogle individer spontant opnår kontrol over HCV-infektionen, mens der hos andre udvikles kronisk leversygdom, har været genstand for omfattende forskning, siden HCV blev opdaget i 1989. Virusgenotype, køn og etnisk baggrund spiller en stor rolle, men forklarer kun delvist forskellene. Forskningsresultater, der er publiceret i det seneste år, har kastet lys over den genetiske baggrund for disse forskelle.

I fem såkaldte *genome-wide association studies* har man påvist, at genetisk variation ved *interleukin (IL) 28B*-genet er forbundet med både spontan viruskontrol og behandlingsrespons (Figur 1). I det foreløbne år er sammenhængen blevet bekræftet i flere end 15 uafhængige studier, herunder også i Danmark [2]. *IL28B* koder for interferon- λ , der har vist sig at have antiviral aktivitet over for HCV og at have en

betydeligt lavere bivirkningsprofil end pegIFN- α . Bærere af én og særligt to risikoalleler havde nedsat sandsynlighed for at opnå spontan kontrol eller at respondere på behandling. Behandlingsresponsen over for pegIFN/RBV ved HCV-genotype 1-infektion hos hvide, der ikke havde risikoallelen, var 80%, mens den var knap 40% hos bærere af én risikoallel og omkring 30% hos bærere af to risikoalleler [3]. Mønstret var tilsvarende, men behandlingsresponsen var mindre blandt sorte amerikanere. Det kaster et vist lys over den grundlæggende årsag til den kendte forskel i behandlingsrespons, der er betinget af etnisk gruppe, da risikoallelen er sjælden i en asiatisk befolkning (5-30%) og hyppigere blandt afrikanere (45-75%) [4]. I Danmark er allelfrekvensen ca. 25%. Spontan viruskontrol varierer også mellem etniske grupper, således at asiater har den højeste frekvens af kontrol, mens afrikanere har den mindste. Hvide følger et intermediært mønster. Hvilken betydning har *IL28B* i en klinisk hverdag? Foreløbig ingen, men potentialet er stort. Effekten af pegIFN/RBV afhænger i høj grad af HCV-genotypen. Individer, der er smittet med genotype 1 eller 4 og er bærere af risikoallelen, vil have en meget lav sandsynlighed for at have effekt af behandling med pegIFN/RBV. De vil være kandidater til behandling med nye lægemidler, de såkaldte *direct acting antivirals*, som er under udvikling. På den anden side vil individer, der er smittet med genotype 2 eller 3 og ikke er bærere af risikoallelen, muligvis kunne nøjes med en kortere behandling med pegIFN/RBV og dermed undgå alvorlige bivirkninger. Prospektive studier må afgøre, om der er grundlag for sådanne farmakogenetiske strategier.

KORRESPONDANCE: Thomas Benfield, Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, 2650 Hvidovre. E-mail: tlb@dadlnet.dk

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-67.
2. Clausen LN, Weis N, Astvad K et al. Interleukin-28B polymorphisms are associated with hepatitis C virus clearance and viral load in a HIV-1-infected cohort. *J Viral Hepat* 2010 Nov 12. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01392.x (epub ahead of print).
3. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
4. Thomas DL, Thio CL, Martin MP et al. Genetic variation in *IL28B* and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
5. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al. Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-9.

FIGUR 1

Manhattan-plot af et *genome-wide association study*. Kromosomer er plottet på x-aksen, og χ^2 p-værdier ($-\log_{10}$) for den enkelte *single nucleotide polymorphism* (cases versus kontroller) er plottet på y-aksen [5]. Reproduceret med tilladelse fra Nature Publishing Group.

