

# Interferones lambdas (IFNs $\lambda$ ) en infección con virus hepatitis C

Claudio Torres B.<sup>(1)</sup>, Mauricio Venegas S.<sup>(1)</sup> y Javier Brahm B.<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Laboratorio de Gastroenterología, Depto. de Medicina, HCUCH.

<sup>(2)</sup>Sección Gastroenterología, Depto. de Medicina, HCUCH.

**SUMMARY** The current standard therapy for patients chronically infected with hepatitis C virus (HCV) is the administration of pegylated interferon- $\alpha$  (PEG-IFN) plus ribavirin (RBV), eliminating the virus in only about half of patients infected with the genotype most common in Chile and the world (genotype 1), being higher for genotypes 2 and 3. Genotyping of the HCV is a strong predictor of treatment response, and it defines the treatment duration (48 weeks for genotype 1 and 24 weeks for genotypes 2 and 3). Genome studies revealed the association of polymorphisms (SNPs) close to IL28B gene with increased spontaneous and treatment-inducing clearance for HCV, which are now evaluated as a strong predictor of treatment response. These SNPs are close to genes coding for type III IFNs family, known as IFNs lambda (IFNs $\lambda$ ), composed by IFN $\lambda$ 1 (IL29), IFN $\lambda$ 2 (IL28A) and IFN $\lambda$ 3 (IL28B). It has been shown that these cytokines are highly involved in antiviral immune responses, including HCV, playing IFN $\lambda$ 1 a central role. Today, there is an ongoing study where pegylated IFN $\alpha$ 1 was administrated in chronic HCV patients as alternative to IFN $\lambda$  therapy, seeking for a more specific response to infected hepatocytes and with fewer adverse effects.

## INFECCIÓN POR VHC Y SU ESTUDIO

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus encapsulado perteneciente a la familia de los *Flaviviridae* que posee un RNA viral de 9.600 nucleótidos aproximadamente<sup>(1)</sup>. La infección por el VHC es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el mundo, estimándose que el 4% de la población mundial está crónicamente infectada, de los cuales el 30% desarrollarán cirrosis aproximadamente a los 20 años de infección y gran parte de este subgrupo desarrollará falla hepática y/o carcinoma hepatocelular<sup>(2)</sup>.

La infección por VHC puede ser adquirida y transmitida principalmente por vías parenterales como el uso de drogas inyectables, transfusiones sanguíneas o en pacientes sometidos a hemodiálisis. La eliminación de la infección de manera espontánea o inducida por el tratamiento está determinada por una serie de factores virales, como el genotipo y la carga viral basal del VHC. Además, por factores inherentes al hospedero, como género, edad, peso, consumo de alcohol, esteatosis, fibrosis hepática<sup>(3)</sup> y a variantes genéticas cercanas al gen *IL28B*<sup>(1)</sup>. Estos últimos factores serán mejor detallados a lo largo de este artículo de revisión.

## TRATAMIENTO CON IFN $\alpha$ PEGILADO MÁS RIBAVIRINA EN LA INFECCIÓN POR VHC

La terapia combinada con interferón  $\alpha$  pegilado (PEG-IFN) más ribavirina (RBV) es el tratamiento estándar para pacientes con infección por VHC y tiene como fin la obtención de una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como RNA del VHC indetectable a las 24 semanas de haber completado el tiempo de tratamiento<sup>(3)</sup>. La duración de la terapia está dada por el genotipo del VHC infectante y las tasas de RVS fluctúan aproximadamente entre un 42% – 52% en pacientes infectados con el genotipo 1 y entre un 65% – 85% con los genotipos 4, 5 o 6 (todos estos con un tratamiento estándar por 48 semanas) y entre un 76% – 84% en pacientes con genotipo 2 o 3 (con sólo 24 semanas de tratamiento)<sup>(4)</sup>. Por lo tanto, se debe considerar la baja obtención de RVS en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados e infectados con el genotipo 1 del VHC, el cual es el más frecuente en el mundo<sup>(2)</sup> y en la población chilena<sup>(5)</sup>.

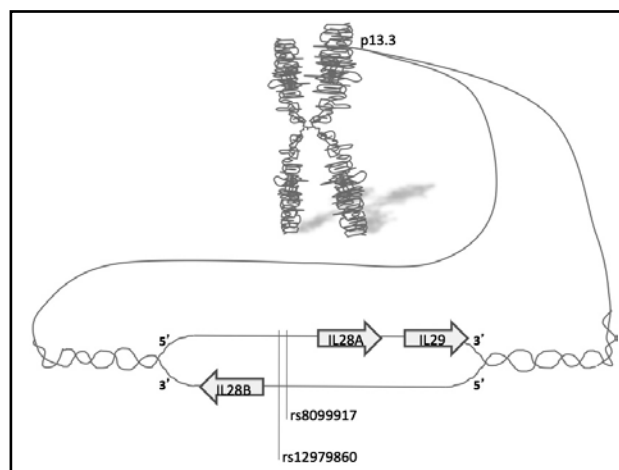
Por otra parte, muchos efectos adversos del tratamiento están asociados con la terapia de interferón- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ), tales como mielosupresión, síntomas tipo influenza y efectos neuropsiquiátricos, y dado que éstos son dosis dependientes, algunos pacientes son incapaces de recibir las dosis adecuadas del tratamiento que sean efectivas para inhibir la replicación del VHC<sup>(2)</sup>. Estos efectos adversos podrían estar dados por la amplia acción que posee en IFN $\alpha$  en casi la mayoría de los tejidos, debido a que la distribución de su receptor se expresa ubicuamente en todo el organismo<sup>(6)</sup>.

### POLIMORFISMOS CERCANOS AL GEN DE *IL28B* COMO PREDICTOR DE RESPUESTA

Recientemente, varios trabajos han reportado la existencia de algunos polimorfismos de nucleótido único (SNPs) cercanos al locus del gen de

*IL28B*, también denominado interferón lambda 3 (IFN $\lambda$ 3), que están fuertemente asociados a la eliminación espontánea de la infección por VHC o con el desarrollo de una RVS inducida por el tratamiento con PEG-IFN más RBV<sup>(2)</sup>. Entre los polimorfismos más estudiados se encuentran el rs12979860, ubicado aproximadamente a 3 kilobases “río arriba” del gen codificante para *IL28B* y el rs8099917, ubicado aproximadamente a 7,5 kilobases “río arriba” del inicio del mismo gen (Figura 1). El genotipo de respuesta favorable a tratamiento para el SNP rs12979860 es el homocigoto CC, asociado a una RVS de hasta un 79%<sup>(7)</sup>, al igual que el genotipo homocigoto TT para el SNP rs8099917 con una RVS de hasta un 78%<sup>(8)</sup>. Esta asociación ha sugerido que la genotipificación de *IL28B* podría ser un factor para decidir si iniciar la terapia estándar o esperar a la disponibilidad de los nuevos agentes antivirales directos (DAA)<sup>(9)</sup>, como el telaprevir o boceprevir<sup>(10)</sup>, entre otros.

En un trabajo realizado por Venegas *et al.* en pacientes chilenos infectados con el genotipo 1 del VHC, se demostró una alta correlación entre los alelos de favorable respuesta descritos y pacientes



**Figura 1.** Distribución esquemática de los genes codificantes para los IFNs $\lambda$  y los polimorfismos rs12979860 y rs8099917, dentro del cromosoma 19 humano. IL29 (IFN $\lambda$  1), IL28A (IFN $\lambda$  2) e IL28B (IFN $\lambda$  3).

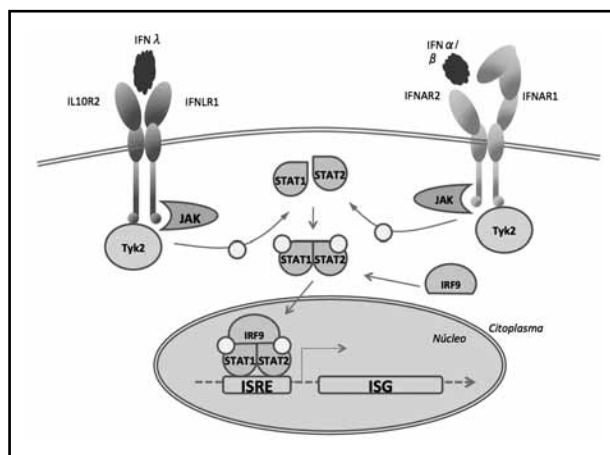
que alcanzaron RVS, además de bajas frecuencias de estos alelos en pacientes no respondedores<sup>(11)</sup>.

### IFNSλ

Los SNPs anteriormente descritos están ubicados en el sector p13.3 del brazo corto del cromosoma 19, donde se codifica para determinadas citoquinas miembros de la familia de IFN tipo III, o también conocidos como interferones lambda (IFNsλ), constituidos por IL-29 (IFNλ1), IL-28A (IFNλ2) e IL28B (IFNλ3) (Figura 1). Estas citoquinas presentan una alta homología, llegando a un 96% entre IL28A e IL28B y aproximadamente a un 80% al comparar éstas con IL29<sup>(6)</sup>.

Estos IFNsλ exhiben muchas características comunes con los IFNs tipo I (IFNα e IFNβ), como poseer actividad antiviral, antiproliferativa y antitumoral *in vivo*. Entre los estudios realizados, se ha demostrado que los IFNsλ exhiben actividad antiviral contra el virus de la encefalomiocarditis (EMCV), virus de la estomatitis vesicular (VSV), citomegalovirus (CMV), virus herpes simples 1 (HSV1), virus influenza A y el virus West-Nilo (WNV) en sistemas celulares *in vitro*. Por otro lado, los IFNsλ son incapaces de inhibir la replicación del virus Lassa en macrófagos o células dendríticas derivadas de monocitos. Interesantemente, los IFNsλ inhiben la replicación de VHC en modelos *in vitro* de células de hepatoma HuH7 que contienen el replicón para VHC (genotipos 1 y 2)<sup>(6)</sup>. Esta observación es particularmente importante, ya que estos IFNsλ se postulan como una alternativa válida al IFNα para el tratamiento de un substancial número de pacientes que padecen de hepatitis crónica por VHC resistente a la terapia estándar. Actualmente existen estudios fase Ib y IIb en marcha con pacientes con infección crónica por VHC en tratamiento con PEG-IFNλ<sup>(12)</sup>.

En cuanto a sus propiedades antiproliferativas y antitumorales, se ha demostrado que en células



**Figura 2.** Esquema de la vía de señalización común JAK/STAT de los IFNλ e IFNα/β a través de sus receptores específicos IFNLR e IFNAR, respectivamente. A pesar de usar distintos receptores, desencadenan la misma vía de señalización que finaliza en la transcripción de un conjunto de genes estimulados por interferón (ISG).

de melanoma B16 transfectadas con el vector que expresa IFNλ, comparadas con un control de células de melanoma B16 en ratones singénicos, el crecimiento de las células B16 que expresan constitutivamente IFNλ2 fue inhibido y se previno el tumor metastásico<sup>(6)</sup>.

Sin duda los IFNsλ e IFNs tipo I están muy relacionados en cuanto a sus funciones, incluso se ha descrito que usan la misma vía de señalización intracelular denominada JAK/STAT y ambos grupos apuntarían hacia la transcripción de un conjunto común de genes conocidos como genes estimulados por interferón (ISG) (Figura 2). A pesar de compartir estas características, se diferencian marcadamente en los receptores de membrana específicos a los que se unen y a las distintas poblaciones celulares en que se distribuyen estos receptores. El receptor de IFNλ (IFNLR1) es expresado preferentemente sobre hepatocitos, linfocitos B y en células dendríticas, en cambio el receptor de IFN tipo I es ampliamente ubicuo<sup>(2,6,13)</sup>. Esta diferencia en la distribución de sus receptores, resultaría en distintas respuestas inmune antiviral, como en el caso de EMCV o el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), los que son altamente sensibles a los IFNs tipo I en

modelos murinos de infección *in vivo*, pero que, sin embargo, el IFN $\lambda$  no tiene impacto antiviral significativo<sup>(6)</sup>.

### IFN $\lambda$ Y VHC

Debido a la demostrada asociación entre los polimorfismos cercanos al gen *IL28B* y la RVS, sumado a que estos SNPs se encuentran en la misma región que los genes codificantes para IFNs $\lambda$ , es que han surgido estudios que se enfocan en la medición proteica de las citoquinas involucradas (IL29, IL28A e IL28B), asociándolas con la eliminación espontánea de la infección viral por VHC y con los SNPs anteriormente mencionados<sup>(13)</sup>.

En un estudio realizado por Langhans *et al.* se demostró que existían mayores niveles séricos de IL-28A/B e IL-29 en todos los sujetos estudiados que presentaban el genotipo CC en el SNP rs12979860 (de buena respuesta a la terapia). Cuando se midieron los niveles séricos de estas citoquinas en 4 grupos de estudio, conformados por: pacientes con infección aguda por VHC, pacientes con infección crónica por VHC, pacientes que resolvieron espontáneamente la infección y en personas no infectadas; se evidenció que en los pacientes crónicos, los niveles de IL29 fueron significativamente menores que en los demás grupos. No ocurrió lo mismo con los niveles de IL-28A/B, los que se mantuvieron sin variaciones entre los 4 grupos<sup>(13)</sup>. En vista de que los pacientes con infección crónica presentaron menores niveles de IL-29 que los que eliminaron el virus espontáneamente, los autores estudiaron cómo se presentaba el genotipo rs12979860 de respuesta a la terapia en estos grupos opuestos, mostrando que independientemente del genotipo que posean los sujetos crónicos o resueltos (CC, CT o TT), todos los pacientes que eliminaron espontáneamente el VHC presentan niveles más altos de IL29 que los crónicos, los que mantuvieron

niveles menores. Esto sugiere que a pesar de que el genotipo CC del polimorfismo rs12979860 influye en los niveles de las citoquinas involucradas, la capacidad de eliminar el virus está relacionada directamente con los niveles plasmáticos de IL29<sup>(13)</sup>. En este mismo estudio, también se midieron los niveles de IL29 en pacientes con infección aguda que tenían valores comparables con personas sanas y con las que eliminaron el virus, y luego se monitoreó la infección, separando a continuación los que lograron resolverla y los que evolucionaron al estado crónico, observando que en el primer grupo los niveles de IL29 se mantenían altos a diferencia de los que progresan hacia la cronicidad, donde los niveles de esta citoquina disminuyeron significativamente<sup>(13)</sup>. Estos resultados reafirman el rol de IL29 en cuanto a la respuesta inmune en algunas infecciones virales, sugiriendo el potencial que pudiera tener esta citoquina como agente antiviral en el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHC.

En otro estudio efectuado por Abe *et al.*, se describe el otro genotipo cercano a *IL28B* de respuesta favorable al tratamiento, que es el homocigoto TT del SNP rs8099917, encontrando una disminución en la expresión de RNA mensajero (mRNA) codificante para IL-28 en pacientes infectados con VHC y tratados con PEG-IFN/RBV, con una disminución del mRNA para ISG<sup>(14)</sup>. A pesar de encontrar esta relación, este estudio no considera la medición de IL29, que también ha sido altamente asociada a los SNPs de respuesta favorable a la terapia, por lo que el resultado no se puede comparar con los obtenidos por Langhans. Además sólo se evalúan los mRNA y no las proteínas que son las fracciones funcionales, por lo que no se puede sugerir un rol por parte de la citoquina en la respuesta viral al tratamiento.

Por lo tanto, hasta ahora los mecanismos de respuesta inmune antiviral para la eliminación del VHC no están completamente entendidos, pero

por lo expresado previamente, existe una fuerte relación con los IFNs $\lambda$  (principalmente la disminución de IL29), con el desarrollo una infección crónica.

### **TRATAMIENTO CON IFN $\lambda$ -1 (IL29) PEGILADO MÁS RIBAVIRINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC**

Dada la actividad antiviral que posee IFN $\lambda$ -1 sobre el VHC similares a los IFN tipo I, es que se está desarrollando un estudio fase Ib multicéntrico usando esta citoquina en el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHC, basado en la ventaja de provocar menos efectos adversos en comparación con el tratamiento estándar con IFN $\alpha$ , como son los síntomas parecidos al resfrío, fatiga, depresión, ansiedad y mielosupresión, entre otros<sup>(12)</sup>.

En este estudio se evalúan 3 grupos de pacientes crónicamente infectados por el genotipo 1 del VHC, tratados con PEG-IFN $\lambda$ 1 administrado subcutáneamente como agente único (grupo 1) o en combinación con ribavirina (RBV) (grupo 2), que presentaban recaída previa a la terapia estándar y pacientes que nunca se habían tratado (grupo 3)<sup>(12)</sup>.

En general, a un 7% de los pacientes se les suspendió 1 o 2 dosis por toxicidad relacionada al tratamiento y los efectos adversos más comunes fueron fatiga (29%), náuseas (12%), mialgias (11%) y cefalea (9%). Entre los pacientes del grupo 2, estos efectos fueron observados más frecuentemente, además de diarrea, irritabilidad, prurito e insomnio, con respecto a los del grupo 1. Entre los pacientes del grupo 3, la terapia fue muy bien tolerada, observando sólo en 1 de los 7 pacientes (14%)

efectos adversos como fatiga, cefalea y escalofríos, sin reportar el resto de síntomas evaluados<sup>(12)</sup>. Los autores comparan estos resultados observados a las 4 semanas de tratamiento con PEG-IFN $\lambda$  con estudios realizados en base a terapia con PEG-IFN $\alpha$  por 48 semanas, presentando estos últimos un 67% de fatiga, 43% de náuseas, 56% de mialgias, 62% de cefalea, 48% de escalofríos, 46% de fiebre y 40% de insomnio. También se señala que si bien no es posible una comparación directa por la diferencia en los tiempos de tratamiento, los efectos adversos con PEG-IFN $\lambda$  parecen ser más bajos<sup>(12)</sup>.

Además, los autores describen en el grupo 3 una respuesta virológica rápida del 29% (RVR, definida como ausencia del RNA-VHC en la semana 4 de tratamiento)<sup>(12)</sup>. Estos resultados coinciden con el estudio fase Ib (EMERGE) realizado por el mismo grupo de investigadores, encontrando que PEG-IFN $\lambda$ 1, administrado en pacientes infectados con genotipos 1 y 4 del VHC, provee tasas más altas de RVR y de respuesta virológica temprana (ERV, disminución igual o mayor a 2 log en la carga viral del VHC a la semana 12 de tratamiento con respecto a los niveles basales) en comparación a la terapia estándar: 14,7% vs 5,8% en RVR y 55,9% vs 37,9% en ERV, para PEG-IFN $\lambda$ 1 y PEG-IFN $\alpha$ , respectivamente. Esta tendencia es menos marcada en genotipos 2 y 3. En cuanto a la seguridad de la terapia con PEG-IFN $\lambda$ 1, se asoció con menor toxicidad hematológica y síntomas músculo-esquelético y tipo-resfrío<sup>(15)</sup>.

A pesar de que estos estudios resultan muy sugerentes, aún no se han publicado los datos sobre la obtención de una RVS total con PEG-IFN $\lambda$ 1, aunque la información sugiere un tratamiento con mejores tasas de respuesta y menores efectos adversos en comparación al PEG-IFN $\alpha$ .

## REFERENCIAS

1. Rosen H. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011;364:2429-38.
2. Zhang L, Jilg N, Shao R-X, Lin W, Fusco DN, Zhao H *et al.* IL28B inhibits hepatitis C virus replication through the JAK-STAT pathway. *J Hepatol* 2011;55:289-98.
3. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634-51.
4. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S *et al.* The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010;30:342-55.
5. Muñoz G, Venegas M, Velasco M, Brahm J. Biología molecular en el diagnóstico y seguimiento de virus hepatitis C: 15 años de experiencia. *Gastr Latinoam* 2008;19:302.
6. Uzé G, Monneron D. IL-28 and IL-29: Newcomers to the interferon family. *Biochimie* 2007;89:729-34.
7. Ge D, Fellay J, Thompson A, Simon J, Shianna K, Urban T *et al.* Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
8. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N *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.
9. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1865-76.
10. Hofmann WP, Zeuzem S. A new standard of care for the treatment of chronic HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:257-64.
11. Venegas M, Villanueva RA, González K, Brahm J. IL28B polymorphisms associated with therapy response in hepatitis C chronic Chilean patients. *World J Gastroenterol* 2011;17:3636-9.
12. Muir AJ, Shiffman ML, Zaman A, Yoffe B, de la Torre A, Flamm S *et al.* Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010;52:822-32.
13. Langhans B, Kupfer B, Braunschweiger I, Arndt S, Schulte W, Dieter H *et al.* Interferon-lambda serum levels in hepatitis C. *J Hepatol* 2011;54:859-65.
14. Abe H, Hayes CN, Ochi H, Maekawa T, Tsuge M, Miki D *et al.* IL28 variation affects expression of interferon stimulated genes and peg-interferon and ribavirin therapy. *J Hepatol* 2011;54:1094-101.
15. Zeuzem S, Arora S, Bacon B, Box T, Charlton M, Diago M *et al.* Pegylated Interferon-lambda (PEGIFN-λ) shows superior viral response with improved safety and tolerability versus pegifnα-2a in hcv patients (G1/2/3/4): Emerge phase IIB through week 12. *J Hepatol* 2011;54:S535-S546 (Abstract)

### CORRESPONDENCIA

TM Claudio Torres Bodevin  
Laboratorio de Gastroenterología  
Departamento de Medicina  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
Fono: 978 8348  
E-mail: ctorresb@redclinicauchile.cl

