



Л.В. Мороз¹, В.М. Дудник¹, Л.А. Лівшиц²,
В.Н. Пампуха², К.Ю. Романчук¹

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

²Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, Київ

Прогностичне значення поліморфізму гена IL-28b щодо успішності противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С

Ключові слова

Хронічний вірусний гепатит С, ген IL-28b, лікування.

Хронічний гепатит С (ХГ-С) залишається актуальною проблемою охорони здоров'я. Відсутність ефективної вакцини не дає підстав сподіватися на значне зниження захворюваності і зумовлює важливість розробки та удосконалення схем противірусної терапії. Існуючий нині «золотий стандарт» лікування ХГ-С із застосуванням пегельованих інтерферонів та рибавіріну дає змогу отримати стійку вірусологічну відповідь у цілому у 65,5 % хворих [1–3]. Відома низка предикторів ефективності терапії, зокрема вірусу, генотип рівень вірусного навантаження [4, 5]. Останнім часом йдеться про персоналізацію лікування з урахуванням особливостей як вірусу, та і організму людини. Нещодавні дослідження виявили існування взаємозв'язку між варіантами гена IL-28b та успішністю лікування ХГ-С [6, 7]. При цьому генетичний поліморфізм IL-28b асоціюється з приблизно дворазовим підвищенням відповіді на лікування у пацієнтів європейського та афро-американського походження [8–10]. Крім того, rs12979860 варіант гена IL-28b частіше трапляється в когортах хворих на ХГ-С зі спонтанною елімінацією вірусу та персистуючою інфекцією, а варіант rs8099917 найчастіше асоціюється зі стійкою вірусологічною відповіддю [9, 10]. Результати цих досліджень не тільки пояснюють різницю в ефективності лікування хворих на ХГ-С, а й успішність лікування у представників різних етнічних груп.

Мета дослідження — оцінити прогностичне значення поліморфізму гена IL-28b щодо ефек-

тивності комбінованої противірусної терапії пацієнтів з ХГ-С.

Матеріали та методи

Проведено молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму rs12979860, який розташований на відстані 3 тис. пар нуклеотидів (п. н.) від гена IL-28b із застосуванням полімеразноланцюгової реакції у 99 здорових осіб з української популяції та 69 хворих на ХГ-С, інфікованих 1-м генотипом вірусу, які отримували комбіновану противірусну терапію PegIFN α -2a та рибавірином у період 2008–2010 рр. Усі пацієнти перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у Вінницькому гепатологічному центрі та гепатологічному відділенні лікарні № 5 м. Києва. Дослідження було ретроспективне та сліпе. Серед обстежених хворих було 40 чоловіків та 29 жінок. Середній вік чоловіків становив $(36,2 \pm 6,7)$ року, жінок — $(34,4 \pm 4,4)$ року.

Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження були зразки периферійної крові, відібрані за інформованої згоди обстежених. Для диференційного аналізу алельних варіантів проводили гідроліз ампліфікованої послідовності rs12979860 ендонуклеазою рестрикції Hpy81 протягом ночі за температури 37 °С. Продукти рестрикції аналізували в 2 % агарозному гелі (рис. 1).

Розмір ампліфікованих фрагментів становив 430 п. н. У результаті рестрикції ампліфіковані фрагменти ДНК особи з генотипом Т/Т розщеплюються на два фрагменти, розмір одного з яких

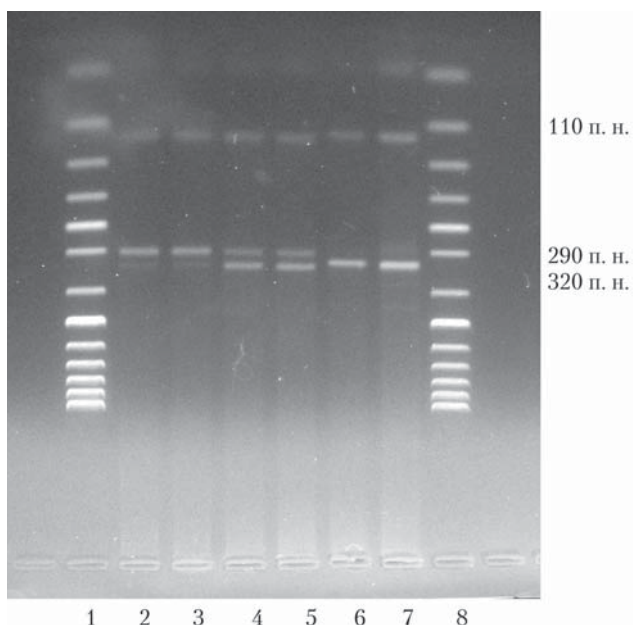


Рис. 1. Визначення поліморфізму rs12979860, асоційованого з геном ІЛ-28b. Електрофорез у 2 % агарозному гелі продуктів ПЛР, розщеплених рестриктазою Hpy8I: 1, 8 – маркер молекулярної маси ДНК (GeneRuler 50bp DNA Ladder); 2, 3 – особи з генотипом Т/Т; 4, 5 – особи з генотипом С/Т; 6, 7 – особи з генотипом С/С

становить 110 п. н., а іншого – 290 п. н. Після рестрикції фрагментів ДНК осіб з генотипом С/Т утворюється ще один фрагмент розміром 320 п. н. У осіб з генотипом С/С на електрофореграмі спостерігаються два фрагменти розміром 110 та 320 п. н.

Результати та обговорення

Згідно з отриманими даними ІЛ-28b (rs12979860) генотип С/С у хворих на ХГ-С виявлено рідше, ніж у здорових осіб, а саме у 22 проти 56 пацієнтів (рис. 2). Генотип С/Т, навпаки, частіше траплявся серед пацієнтів з ХГ-С – у 39 осіб, тоді як серед здорових – у 33. Найменша кількість обстежених в обох групах мали генотип Т/Т: в 11 здорових людей та у 8 хворих на ХГ-С.

Аналіз ефективності лікування залежно від генотипу ІЛ-28b виявив, що стійка вірусологічна відповідь мала місце переважно у пацієнтів із С/С генотипом (у 73,33 % випадків) (рис. 3).

Список літератури

1. Backus L., Boothroyd D., Phillips B., Mole L. Predictors of response of US veterans of treatment for the hepatitis C virus // *Hepatology*.— 2007.— Vol. 46 (1).— P. 37–47.
2. Costa J.M., Munteanu M., Ten Ngo Y et. IL28b, ITPA, UGT1A1 and prognostic factors of treatment response in patients with chronic hepatitis C // Paris APHP UPMC Liver center, Paris, France.— *J. Gastroenterol. Clin. Biol.*— 2010.

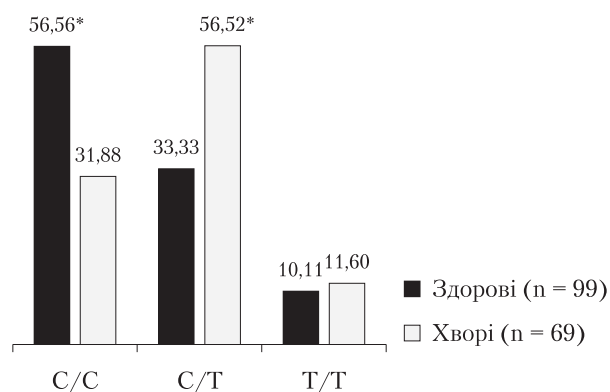


Рис. 2. Частота генотипів ІЛ-28b серед здорових та хворих на ХГ-С, %

* Різниця між частотами серед здорових і хворих достовірна.

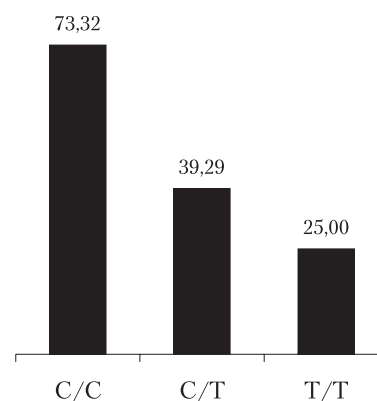


Рис. 3. Частота стійкої вірусологічної відповіді залежно від поліморфізму гена ІЛ-28b, %

Висновки

Попередній молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму гена ІЛ-28b (rs12979860) дає змогу прогнозувати успіх комбінованого лікування хворих на ХГ-С PegIFN α -2a та рибавирином, а наявність генотипу С/С може бути предиктором стійкої вірусологічної відповіді.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на з'ясування причин різниці в ефективності лікування хворих на ХГ-С з урахуванням багатьох предикторів стійкої вірусологічної відповіді та встановлення кореляційних зв'язків між ними.

3. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the viral hepatitis prevention Board, Antwerp, Belgium // *J. Viral Hepatol.*— 1999.— N 6.— P. 35–47.
4. Lawitz E., Shiffman M. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // *New Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361 (6).— P. 580–593.
5. Neukam K., Caruz A., Rivero A. et al. Hospital Universitario Valme, Seville, Spain. Variation in IL28B predicts response to

- pegylated IFN plus RV in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients // *Hepatology*.— 2010.— Vol. 10.— P. 319—457.
6. Perz J.F., Armatrong G.L., Farrington L.A. et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // *J. Hepatology*.— 2006.— 45.— P. 529—538.
 7. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seef L.B. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C // *Hepatology*.— 2004.— Vol. 39.— P. 1147—1171.
 8. Suppiah V., Moldovan M., Ahlensteil G. et al. IL28b is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 1100—1104.
 9. 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.— Vol. 41.— P. 1105—1109.
 10. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. Genetic variation in IL28b and to spontaneous clearance of hepatitis C virus // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 461.— P. 798—801.

Л.В. Мороз, В.М. Дудник, Л.А. Лившиц, В.Н. Пампуха, К.Ю. Романчук
Прогностическое значение полиморфизма гена IL-28b относительно успешности противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С

Проанализировано прогностическое значение полиморфизма гена IL-28b относительно успешности противовирусной терапии у 69 больных хроническим гепатитом С (58 % мужчин и 42 % женщин). Молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена IL-28b (rs12979860), расположенного на расстоянии 3 тыс. пар нуклеотидов от гена IL-28b, с использованием полимеразно-цепочечной реакции позволяет прогнозировать успешность комбинированного противовирусного лечения PegIFN α -2a и рибавирином, а наличие генотипа C/C может быть предиктором стойкого вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С.

L.V. Moroz, V.M. Dudnyk, L.A. Lyvshitz, V.N. Pampuha, K.I. Romanchuk
The prognostic value of the gene IL-28b polymorphism as regards the successful antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C

The article presents the analysis of prognostic value of the gene IL-28b as regards the successful antiviral therapy in 69 patients with chronic hepatitis C (58 % male and 42 % of female subjects). The molecular-genetic analysis of the polymorphism of gene IL-28b (rs12979860), located on the distance of 3 thousand nucleotides pairs from the gene IL-28b, with the use of chain polymerase reaction, allows prognosis of the future success of the combined antiviral treatment with PegIFN α -2a and ribavirin; the presence of genotype C/C can predict the stable viral response in patients with CHC.

Контактна інформація

Мороз Лариса Василівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 16а, кв. 8
 Тел. (432) 43-58-13

Стаття надійшла до редакції 17 березня 2011 р.