

Búsqueda de factores genéticos relacionados con el metabolismo del colesterol implicados en la susceptibilidad a la infección por el Virus de la Hepatitis C

(Proyecto GEHEP-012)

Luis M. Real¹, Maria J. Alvarez-Ossorio¹, María Mancebo¹, Antonio Rivero-Juarez², Francisco Téllez³, Dolores Merino⁴, Nicolás Merchante¹, Antonio Rivero², Juan Macías¹, Antonio Caruz⁵, Juan A. Pineda¹

¹Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

²Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

³Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz.

⁴Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, Huelva.

⁵Universidad de Jaén, Jaén.

Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Introducción



- ❖ Una proporción pequeña de individuos expuestos al VHC no se infectan.
- ❖ Los factores genéticos implicados en esta baja susceptibilidad a la infección por VHC se desconocen.
- ❖ Éstos deben estar sub-representados en individuos infectados con respecto a su frecuencia en población general.
- ❖ Los alelos de genes del colesterol pueden estar implicados en la susceptibilidad a la infección por VHC por su importancia en el proceso infeccioso.

Objetivo

Buscar alelos asociados a la menor susceptibilidad a la infección por VHC en genes relacionados con el metabolismo del colesterol.

Pacientes y métodos



❖ **Diseño: Estudio casos/controles en tres fases:**

1.- Fase descubrimiento. Base de datos genotípicos de 801 controles representantes de la población española (1.034.239 genotipos/individuo)¹ y 404 españoles infectados crónicamente por VHC (116 genotipos/individuo)² de varios hospitales españoles.

2.- Fase validación. 304 infectados por VHC y 62 aclaradores espontáneos del Hospital de Valme³ no incluidos en la fase 1.

3.- Fase Confirmación. 30 individuos expuestos no infectados (ENI) al VHC, localizados en tres hospitales andaluces, que cumplían los siguientes criterios:

- **Ser o haber sido usuario de drogas por vía parenteral (UDVP) y que hayan compartido jeringuillas durante tres o más meses.**
- **Seronegativos para VHC.**

❖ **Estudios de expresión génica por PCR cuantitativa: 32 individuos voluntarios donantes anónimos.**

¹Gayán y cols. BMC Genomics 2010, **11**:326

²Caruz y cols. Genes and Immunity 2014, **15**:16

³Macías y cols. AIDS 2015, **29**:1927

Resultados I

Fase de descubrimiento

Población de estudio (bases de datos genotípicos)

801 controles poblacionales vs. 404 individuos con infección crónica por VHC

Genes y polimorfismos analizados

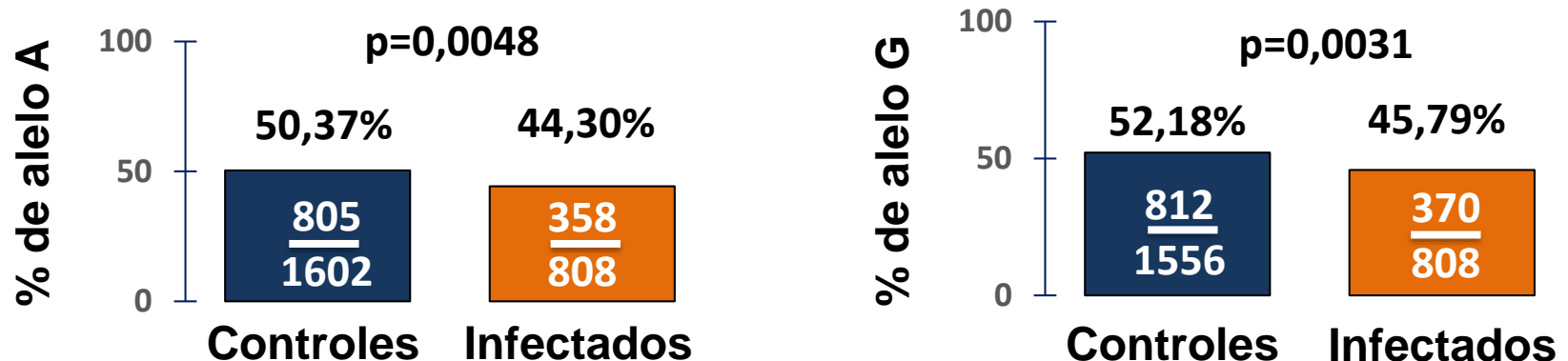
Se analizaron 16 polimorfismos en los genes del metabolismo del colesterol:

LDLRAP1, PCSK9, HMGCR, LPL, VLDLR y LDLR.

Diferencias significativas en frecuencias alélicas

LDLRAP1_rs4075184

LDLR_rs5925



Resultados II

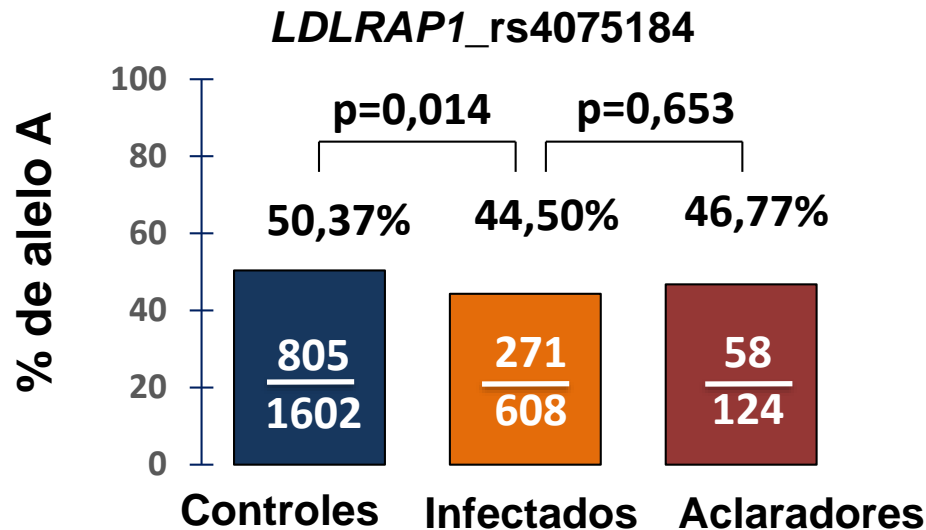
Fase de validación



Características de las poblaciones de estudio

- 801 controles poblacionales vs. 304 individuos infectados por VHC no incluidos en la fase de descubrimiento.
- 62 aclaradores espontáneos.

Comparación de frecuencias alélicas entre casos, controles y aclaradores espontáneos



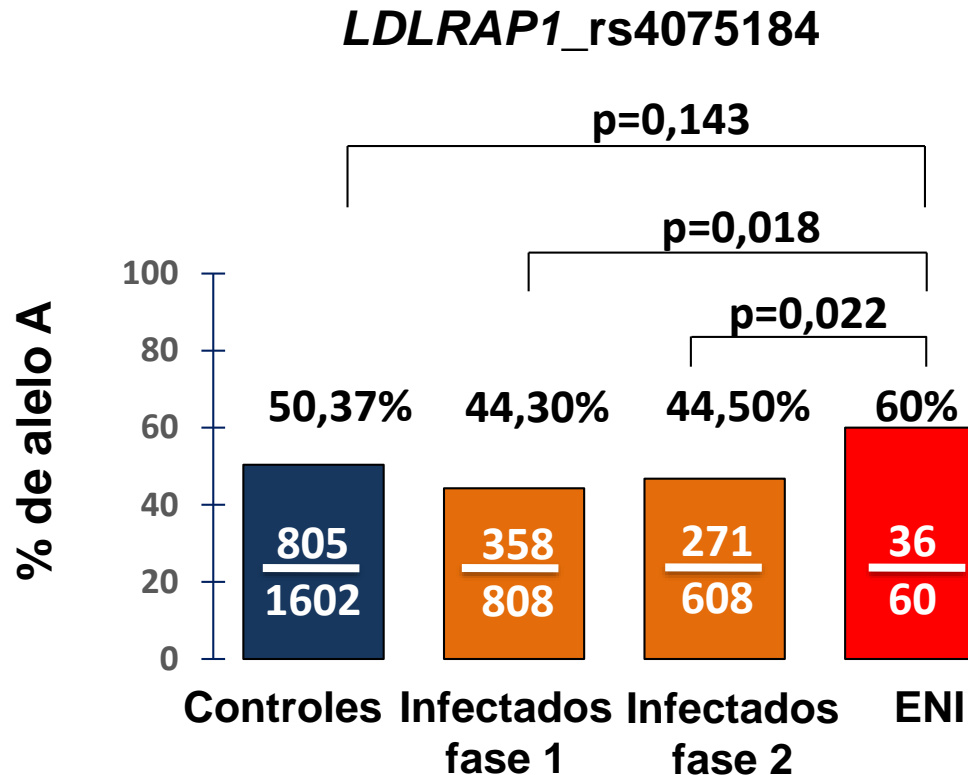
Resultados III

Fase de confirmación

Características de la población de ENI (n=30)

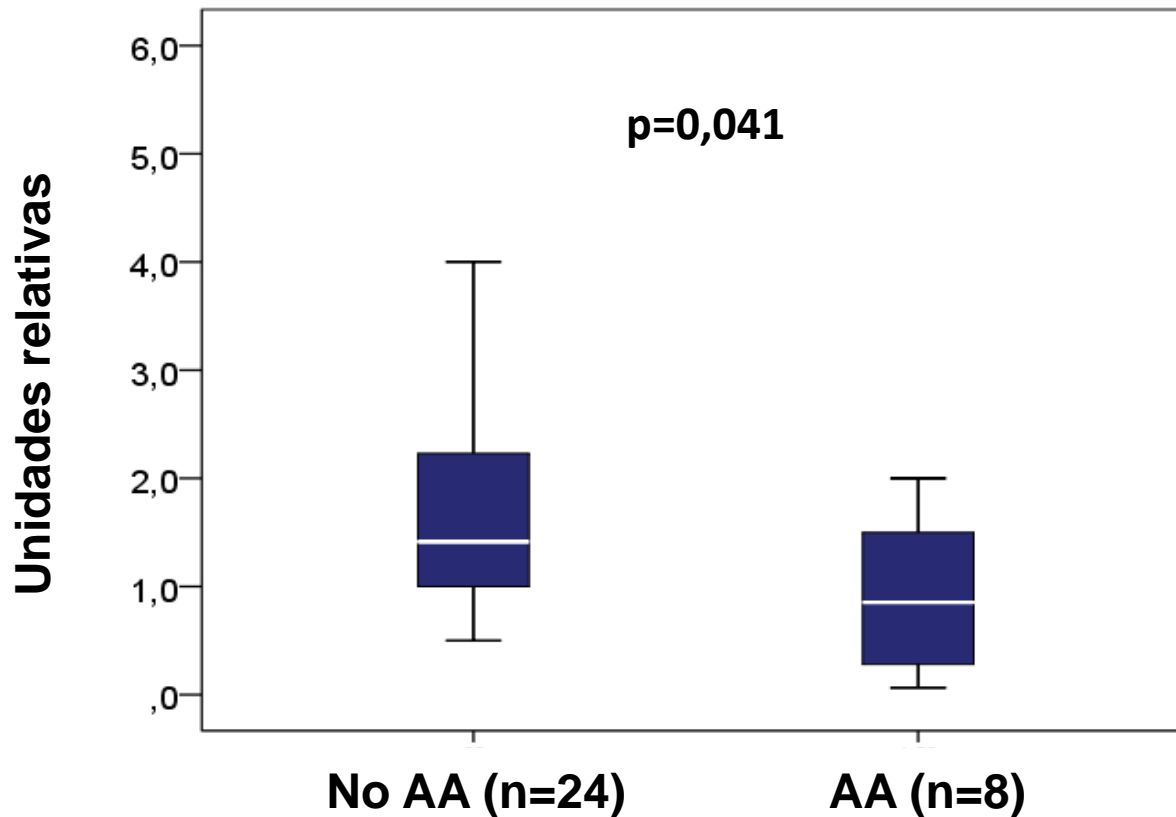
100% infectados por VIH (ADVP), 80% Varones.

Comparación de frecuencias alélicas entre casos, controles y ENIs



Estudios de expresión génica en donantes sanos (n=32)

Expresión de *LDLRAP1* (ARNm) en leucocitos según genotipo de rs4075184



Conclusiones

- ❖ El alelo *LDLRAP1_rs4075184_A* está asociado a la baja susceptibilidad a la infección por VHC.
- ❖ Este alelo no tiene impacto apreciable en el aclaramiento espontáneo del VHC.
- ❖ El alelo *LDLRAP1_rs4075184_A* tiene efecto sobre los niveles de expresión del gen en leucocitos de donantes sanos.
- ❖ Podrían existir mutaciones ligadas a *LDLRAP1_rs4075184_A* que confieran resistencia total a la infección por VHC.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por GEHEP-SEIMC (GEHEP-012), la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI-0118-2013, PI-0481-2012, AC-0095-2013 y C-009-2015), el Gilead Fellowship Program (GLDL13-00145) y el Plan Nacional R+D+I cofinanciado por la Subdirección General de Evaluación del ISCIII y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional –FEDER-(RD12/0017/0012). NEOCODEX S.L. generó en su totalidad la base de datos genotípica de la población control.



"Una manera de hacer Europa"