

Polimorfismos del gen de interleucina 10 y respuesta virológica sostenida en pacientes cubanos coinfectados con virus de hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana

Interleukin-10 gene polymorphisms and sustained virological response in Cuban patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus

María Caridad Montalvo Villalba^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7496-023X>

Mayelín Córdova García² <https://orcid.org/0000-0002-1178-7406>

Licel de los Ángeles Rodríguez-Lay¹ <https://orcid.org/0000-0002-7742-3146>

Yenisleidys Martínez Montesino¹ <https://orcid.org/0000-0001-8183-3685>

Dayesi López Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0001-6930-7674>

Lidunka Valdés Alonso¹ <https://orcid.org/0000-0002-7727-6393>

Marité Bello Corredor¹ <https://orcid.org/0000-0002-7394-8690>

¹Instituto de Medicina Tropical (Pedro Kouri” (IPK). . La Habana, Cuba.

²Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante “Manuel Fajardo”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mcary@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En pacientes infectados con el virus de la hepatitis C se demostró que los polimorfismos de un simple nucleótido del gen de la interleucina 10 (IL10), influyen en la respuesta virológica sostenida al tratamiento con interferón y ribavirina, y en la inmunopatogénesis de la enfermedad.

Objetivo: Determinar la frecuencia de los polimorfismos de un simple nucleótido de la región promotora del gen de la interleucina 10, según respuesta virológica sostenida y grado de lesión hepática.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal y se determinó la carga del virus de la hepatitis C por RT-PCR en tiempo real. Se estudiaron 25 pacientes cubanos con virus de inmunodeficiencia humana coinfectados con VHC, 24 semanas después del

tratamiento con interferón y ribavirina. Para evaluar la variabilidad genética de la interleucina 10, los polimorfismos de un simple nucleótido se identificaron por secuenciación nucleotídica, -592 (A>C) y -819 (T>C). El grado de fibrosis hepática se calculó por el índice aspartato aminotransferasa/plaquetas.

Resultados: El 44,0 % (11/25) de los pacientes lograron respuesta virológica sostenida, y en el 56,0 % (14/25) restante no se obtuvo esta. En los individuos en que se dio la respuesta predominaron los genotipos bajos productores de la interleucina 10, -592AA (36,3 % vs. 21,4 %) y -819TT (54,5 % vs. 21,4 %). En estos casos, el análisis de la frecuencia alélica mostró mayor frecuencia del alelo T para el SNP -819 ($p= 0,0470$). El índice aspartato aminotransferasa/plaquetas fue compatible con fibrosis hepática sin cirrosis en pacientes sin respuesta virológica sostenida, mientras que en los coinfectados que tuvieron respuesta indicó ausencia de lesión hepática.

Conclusiones: Los resultados sugieren que las variantes de los polimorfismos de un simple nucleótido del gen de la interleucina 10 evaluados, podrían estar relacionados con la respuesta virológica sostenida y la patogénesis de la hepatitis C en los pacientes estudiados.

Palabras clave: interleucina 10; virus de la hepatitis C; respuesta virológica sostenida; interferón; polimorfismos de un simple nucleótido; virus de inmunodeficiencia humana.

ABSTRACT

Introduction: The study of patients infected with hepatitis C virus revealed that polymorphisms of a single nucleotide of the interleukin-10 (IL10) gene influence the sustained virological response to the treatment with interferon and ribavirin, and the immunopathogenesis of the disease.

Objective: Determine the frequency of single-nucleotide polymorphisms from the interleukin-10 gene promoter region according to the sustained virological response and the degree of liver injury.

Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted and hepatitis C viral load was determined by RT-PCR. A sample of 25 Cuban HIV/HCV coinfecting patients were studied 24 weeks after treatment with interferon and ribavirin. To evaluate the genetic variability of interleukin 10, the single-nucleotide polymorphisms were identified by nucleotide sequencing, -592 (A>C) and -819 (T>C). The degree of liver fibrosis was estimated by the aspartate aminotransferase / platelet index.

Results: Of the patients studied, 44.0% (11/25) achieved a sustained virological response and 56.0% (14/25) did not. In individuals displaying the response, a predominance was

found of low interleukin-10 producing genotypes, -592AA (36.3% vs. 21.4%) and -819TT (54.5% vs. 21.4%). In those cases, allele frequency analysis showed a greater allele T frequency for SNP -819 ($p= 0.0470$). The aspartate aminotransferase / platelet index was compatible with kidney fibrosis without cirrhosis in patients without a sustained virological response, and indicated an absence of liver injury in coinfecting patients displaying a response.

Conclusions: Results suggest that the variants evaluated of single-nucleotide polymorphisms of the interleukin-10 gene could be related to the sustained virological response and the pathogenesis of hepatitis C in the patients studied.

Keywords: interleukin 10; hepatitis C virus; sustained virological response; interferon; single-nucleotide polymorphisms; human immunodeficiency virus.

Recibido: 02/07/2020

Aceptado: 31/07/2020

Introducción

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, existen 71 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC) a escala mundial. Se estima que del 2 al 15 % de las personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) están coinfectadas con el VHC (VHC-VIH).⁽¹⁾

En pacientes coinfectados con ambas virosis (VHC-VIH), la aparición de la enfermedad hepática terminal es 21 veces más frecuente con respecto a los mono infectados (VHC).⁽²⁾

La terapia antirretroviral altamente efectiva (TARVAE) puede agravar la hepatopatía, ya que los fármacos que se emplean son metabolizados en el hígado. Pese a esto, se requiere una adherencia adecuada al tratamiento, para mantener la carga del VIH no detectable, lo que contribuye a la eliminación del VHC.

El éxito del tratamiento contra el VHC se alcanza con una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como ácido ribonucleico (ARN) del VHC no detectable en sangre a las 12 o 24 semanas después de haber finalizado la terapia antiviral, utilizando un método molecular sensible con un límite inferior de detección, de 15 UI/mL.^(3,4) Los tratamientos con interferón (IFN) en monoterapia o combinado con ribavirina (RBV) mostraron una

efectividad, que no superaba entre el 50 y 70,3 %, dependiendo del genotipo infectante. Dado el porcentaje bajo de RVS, esta terapéutica, está siendo sustituida por los antivirales de acción directa (AAD), cuya RVS supera el 92 %, 12 semanas después de haber concluido el tratamiento.⁽⁵⁾ No obstante, su alto costo ha limitado su administración en países con bajos ingresos, en los que aún se prescriben terapias basadas en IFN.⁽⁶⁾

Bello y otros identificaron que 14,2 % de los individuos cubanos que viven con VIH fueron positivos al anticuerpo contra el VHC; y de estos 77,7 % tenían positividad para el ARN viral.⁽⁷⁾ El tratamiento más usado ha sido el IFN α -2b pegilado combinado con RBV (PEG-IFN+RBV), el que está siendo reemplazado por AAD.⁽⁸⁾

La RBV es un análogo de nucleósido purínico, que reduce los niveles intracelulares del monofosfato de guanosina, la actividad de la polimerasa viral y la síntesis del ARN mensajero vírico. En tanto, el IFN α -2b pegilado tiene actividad antiviral e inmunoreguladora, ya que estimula la actividad virucida y citotóxica, de los macrófagos y las células asesinas naturales (NK), respectivamente.

En la RVS al tratamiento antiviral contra el VHC influyen factores dependientes del virus y del hospedero. En los virales están, el genotipo (Gt), la carga viral y mutaciones en proteínas no estructurales (NS3/NS4A). Con respecto al hospedero, se incluye la edad, el sexo, índice de masa corporal, las co-morbilidades y la inmunogenética.⁽⁹⁾

La interleucina 10 (IL10) es una citocina inmunoreguladora y antiinflamatoria de la respuesta inmune, con efecto pleiotrópico. Estudios realizados en diversas poblaciones acreditan, que los polimorfismos de un simple nucleótido (SNP) en la región promotora del gen, localizados en las posiciones -592 (A>C; rs1800872) y -819 (T>C; rs1800871) están relacionados con los niveles de producción de IL10. Incluso, se definieron Gt altos (-592CC; -819CC), intermedios (-592AC; -819TC) y bajos (-592AA; -819TT) productores de IL10.^(10,11)

El propósito de este trabajo fue identificar el papel de las reinfecciones por otros Gt del VHC y la frecuencia de los Gt de SNP -592A>C y -819T>C de IL10 en la RVS y el grado de lesión hepática; en pacientes cubanos con VIH coinfectados con VHC 24 semanas después de concluir el tratamiento con PEG-INF+RBV.

Métodos

El estudio se realizó de enero de 2018 a febrero de 2019, y se estudiaron 25 pacientes seropositivos al VIH tipo 1 coinfectados con VHC, 24 semanas después de haber concluido el tratamiento con PEG-IFN+RBV. Estos individuos fueron atendidos en la consulta de Gastroenterología del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK). Los pacientes se seleccionaron teniendo en cuenta su disposición para participar en el estudio y la ausencia de coinfección con otros virus hepatotropos. El consentimiento informado se obtuvo por escrito de cada paciente. De las historias clínicas se recopilieron datos demográficos (edad, sexo), virológicos (Gt infectante del VHC antes del comienzo del tratamiento), factores de riesgo asociados con la exposición al VHC y si recibían tratamiento antirretroviral.

En la consulta de seguimiento para valorar la RVS, se indicaron complementarios para evaluar los parámetros del estudio como conteo de plaquetas y aspartato aminotransferasa (AST). Una alícuota de 5mL de sangre total tratada con el anticoagulante citrato de sodio, se empleó para determinar los marcadores del VHC e inmunológicos (SNP de IL10). Todos los pacientes tenían como antecedente infección por el Gt 1b del VHC y 24/25 estaban bajo la TARVAE, en uno de ellos no se había logrado la adherencia a este tratamiento antirretroviral.

Variables del estudio

Marcadores serológicos y moleculares del VHC

Para determinar la presencia del VHC se emplearon dos métodos, la detección de anticuerpos (Acs) totales contra el mismo (anti-VHC) y la carga viral. Los Acs se determinaron mediante el ensayo de 3ra generación UMELISA HCV (TecnoSUMA, Habana, Cuba).⁽¹²⁾ Para la carga viral se empleó una reverso transcripción-PCR en tiempo real con el estuche comercial artus[®] HCV RG RT-PCR Kit en tiempo real (QIAGEN, Alemania); con un límite de detección de 0,19 UI/ μ L. Previamente, se realizó la extracción del ARN viral a partir de 140 μ L de plasma, con los reactivos de QIAamp viral RNA mini kit. Se tomó como RVS los criterios de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado.⁽³⁾ Para evaluar la reinfección por otros Gt del VHC se determinaron los Gt y subtipos, por secuenciación nucleotídica de la región 5' no codificante del VHC, empleando el protocolo descrito por *Bhattacharya* y otros⁽¹³⁾ La reacción de secuencia se realizó con el estuche Dye Terminator Cycle Sequencing (DTCS Quick Start Kit, Beckman Coulter, EE.UU), siguiendo las instrucciones del fabricante, en el secuenciador automático Beckman Coulter

modelo CEQTM8800. Para el análisis filogenético, se compararon las secuencias obtenidas con los aislamientos prototipos del VHC, empleando el programa MEGA versión 7.⁽¹⁴⁾

Identificación de los SNP -592 y -819 de la región promotora del gen de IL10

A partir de 200µL de sangre total, se realizó la extracción de ADN genómico de células mononucleares de sangre periférica, con el QIAamp® DNA Blood Mini Kit. Seguidamente, se realizó la PCR convencional para los SNP -592 A>C (rs1800872) y -819 T>C (rs1800871) y se emplearon dos juegos de cebadores, descrito por Yang y Fa.⁽¹⁵⁾ Los fragmentos obtenidos fueron secuenciados y para la identificación de los SNP, se localizó el número de referencia de los SNP (rs) de la IL10 en la base de datos de SNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=Snp>), del Centro Nacional para la Información Biotecnológica de los EE.UU. Los Gt de IL10 para el SNP -592 A>C fueron definidos como homocigóticos AA (salvaje, bajo productor de IL10) y CC (alto productor de IL10), y heterocigótico AC (mediano productor de IL10). El SNP -819 C>T, se identificó como homocigóticos CC (salvaje, bajo productor de IL10) y TT (alto productor de IL10), y heterocigótico CT (mediano productor de IL10).^(7,8)

Determinar el índice AST/plaquetas (APRI, AST to platelet ratio index)

Como marcador subrogado no invasivo de fibrosis hepática se calculó el índice APRI, con un programa disponible en <http://gihep.com/calculators/hepatology/apri/>. Un valor predictivo negativo de presentar fibrosis o cirrosis se consideró con APRI < 0,5, mientras que resultados $\geq 1,5$ estaban relacionados con cirrosis o fibrosis avanzada.⁽¹⁶⁾ El APRI entre 0,5-1,5 sugirió fibrosis ligera a moderada.

Análisis estadístico

Para analizar los resultados se aplicaron estadígrafos descriptivos, se calcularon frecuencias absolutas y relativas para evaluar la RVS (respuesta virológica sostenida), la positividad a los anticuerpos anti-VHC, distribución de los Gt, alelos.⁽¹⁷⁾ y las variables demográficas estudiadas. Se estimó la media de la carga viral con sus valores mínimos y máximos. La mediana y el IQR (rango intercuartílico) se empleó para analizar los valores de APRI (índice aspartato aminotransferasa/plaquetas). La prueba exacta de Fisher se empleó para estimar las diferencias entre los porcentajes de las variables, según los grupos estudiados. La diferencia entre las medianas del APRI según la RVS se estimó mediante la prueba de

Mann-Whitney. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos y los datos fueron analizados con el paquete estadístico GraphPad Prism versión 6 (San Diego, California, USA).

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del IPK (código CIE-IPK 23-2019). Los participantes que cumplían con los criterios de inclusión, dieron su consentimiento informado para participar en la investigación.

Resultados

En la población estudiada predominó el sexo masculino 84,0 % (21/25) y la edad osciló de 30 a 66 años, con una media de 44.9 años. Como factor de riesgo se identificó en el 88,0 % (22/25) de los casos, los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y el resto refirió riesgo parenteral (3/25). La carga del VHC fue no detectable en el 44,0 % (11/25) de los coinfectados, lo cual fue compatible con RVS, mientras que en el 56,0 % (14/25) de los casos restantes no se obtuvo RVS. Esto permitió categorizar a los pacientes en dos grupos según la RVS.

En los pacientes sin RVS la carga viral osciló de $4,13E+03$ - $7,99E+05$ UI/mL, con una media de $1,30E+05$ UI/mL. El porcentaje de positividad a los Acs anti-VHC fue 27,2% (3/11) en los individuos con RVS y 85,7 % (12/14) en pacientes sin RVS. La diferencia entre la detección de los Acs anti-VHC, según la respuesta al tratamiento antiviral fue estadísticamente significativa ($p = 0,0051$) (Fig.).

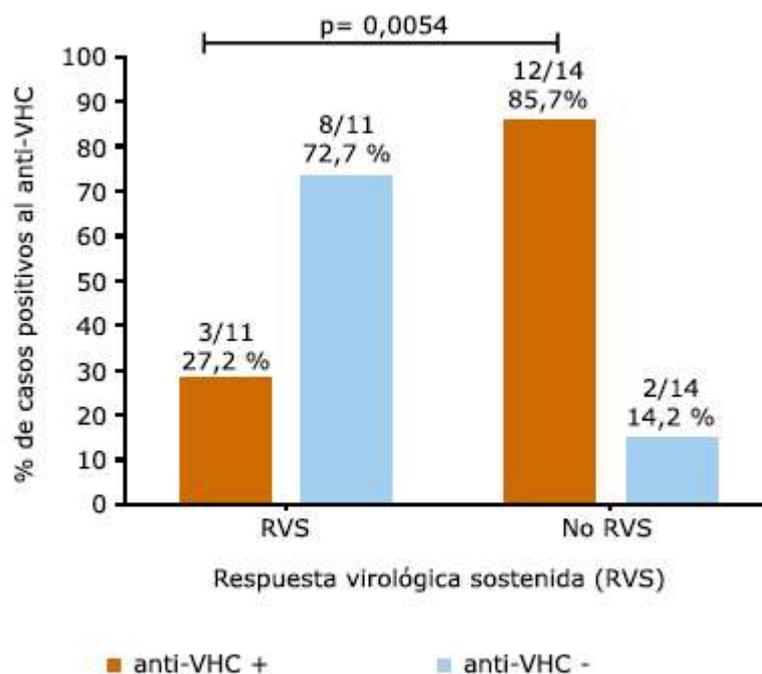


Fig. - Distribución de la positividad al Acs anti-VHC según la respuesta virológica sostenida, 24 semanas después de concluir el tratamiento con PEG-IFN+RBV en pacientes cubanos con VIH tipo 1 coinfectados con hepatitis C.

Al evaluar la reinfección por otros Gts, en 10/14 (71,4 %) pacientes sin RVS, se pudo obtener amplicones del VHC con la calidad y concentración requerida, para realizar el genotipaje del virus, identificándose en los 10 casos el Gt 1b.

Los polimorfismos de la IL10 -592 A>C y -819 T>C fueron determinados en todos los pacientes estudiados (n= 25), predominando el Gt heterocigótico AC (40,0 %, 10/25), seguido de los homocigóticos CC (32,0 %, 8/25) y AA (28,0 %, 7/25). Para este SNP, la frecuencia alélica fue ligeramente superior para el alelo C (52,0 %, 26/50) con relación al A (48,0 %, 24/50) (Tabla). Al analizar los pacientes con RVS, los genotipos AA y AC tuvieron la misma distribución (36,3 %, 4/11); y el CC tuvo una frecuencia relativamente menor (27,2 %, 3/11). La distribución de los alelos en este grupo fue superior para el alelo A (54,5 %, 12/22) con relación al C (45,4 %, 10/22). Mientras que en los pacientes sin RVS predominaron los Gt AC (42,8 %, 6/14) y el CC (35,7 %, 5/14), con relación al AA (21,4 %, 3/14). La frecuencia alélica en estos sujetos fue superior para el alelo C (57,1 %, 16/28) con relación al A (42,8 %, 12/28). Las diferencias entre las frecuencias de los Gt y los alelos A/C para este SNP según la RVS, no tuvo significación estadística (p> 0,05).

Tabla 1 - Distribución de los genotipos de los SNP -592 y -819 de la región promotora del gen de la IL-10 y la RVS, 24 semanas después de concluir el tratamiento antiviral con PEG-IFN+RBV, en pacientes cubanos con VIH tipo 1 coinfectados con VHC

SNP	Pacientes VHC-VIH		Total n= 25 n/total (%)
	RVS (11)	No RVS (14)	
592 A/C rs1800872 n (%)			
AA	4/11 (36,3)	3/14(21,4)	7/25 (28,0)
CC	3/11 (27,2)	5/14 (35,7)	8/25 (32,0)
AC	4/11 (36,3)	6/14 (42,8)	10/25 (40,0)
Alelos A/C	12/22 (54,5)/10/22 (45,4)	12/28 (42,8)/16/28 (57,1)	24/50 (48,0)/26/50 (52,0)
819 T>C rs1800871 n (%)			
TT	6/11 (54,5)	3/14 (21,4)	9/25 (36,0)
CC	1/11 (9,0)	5/14 (35,7)	6/25 (24,0)
TC	4/11 (36,3)	6/14 (42,8)	10/25 (40,0)
Alelos T/C	16/22 (72,7)/6/22 (27,2)	12/28 (42,8)/16/28 (57,1)*	28/50 (56,0)/22/50 (44,0)

*p< 0,05.

Para el SNP -819, en los casos estudiados se identificó una frecuencia mayor del Gt heterocigótico TC (40,0 %, 10/25), seguido de los homocigóticos TT (36,0 %, 9/25) y CC (24,0 %, 6/25). Con relación a los alelos, predominó el alelo T (56,0 %, 28/50) con respecto al C (44,0 %, 22/50) (Tabla 1). En los pacientes con RVS, el Gt TT tuvo un porcentaje mayor (54,5 %, 6/11), seguido del TC (36,3 %, 4/11) y CC (9,0 %, 1/11). La frecuencia alélica fue superior para el alelo T (72,7 %, 16/22) con relación al C (27,2 %, 6/22). En los individuos sin RVS predominaron los Gt TC (42,8 %, 6/14) y el CC (35,7 %, 5/14), siendo el CC el de porcentaje menor (21,4 %, 3/14). La distribución de los alelos fue ligeramente superior para el C (57,1 %, 16/28) al comparar con el T (42,8 %, 12/28). La disparidad entre los porcentajes de los Gt según la RVS no fue relevante desde el punto de vista estadístico (p> 0,05). Por el contrario, al evaluar la diferencia entre la frecuencia alélica T/C según RVS, esta fue estadísticamente significativa (p= 0,0470), predominando el alelo T en los individuos con RVS.

El APRI, tuvo una mediana de 0,27 (0,18-0,37) en los individuos con RVS, lo que descartó fibrosis hepática y cirrosis. Cabe destacar que los SNP (-519 y -819) bajos y medianos productores de IL10 tuvieron una frecuencia superior en estos pacientes. Sin embargo, para los coinfectados sin RVS este valor fue 0,86 (0,49-1,84), sugiriendo fibrosis ligera o moderada sin cirrosis. En estos sujetos se identificó un predominio de SNP altos y medianos productores de IL10. La diferencia entre los valores de APRI para los grupos estudiados fue significativa (p= 0,0003).

Discusión

En los individuos coinfectados predominaron los hombres, resultado esperado ya que en la epidemia de VIH en Cuba prevalece el sexo masculino.⁽¹⁸⁾ Un resultado similar se obtuvo en un estudio de prevalencia del VHC en población cubana, identificándose que el 66,9 % de los infectados eran hombres que vivían con VIH y la frecuencia mayor de infectados fueron los HSH.⁽¹⁰⁾ Se ha observado que la transmisión del VHC por vía sexual en HSH positivos al VIH, es mayor que en los HSH negativos, y el riesgo de reinfección en estas personas es 10 veces más elevado.⁽¹⁹⁾ Las relaciones desprotegidas constituye una de las causas principales de contagio.

El índice de RVS que se obtuvo no difiere de la literatura, ya que en pacientes coinfectados tratados con PEG-IFN+RBV, se observó que la RVS oscilaba de 35,1 % (infectados por Gt 1 y 4) a 70,3 % (infectados por Gt 2 y 3).⁽²⁰⁾ Tradicionalmente, la RVS con terapias basadas en IFN o en combinación con RBV, puede alcanzar un 50% en determinados grupos poblacionales, como los individuos VIH. Sin embargo, los índices de RVS con AAD independientemente del Gt superan el 90 %, incluyendo los pacientes coinfectados.⁽⁵⁾

En el 71,4 % (10/14) de los coinfectados estudiados se identificó el Gt 1b al evaluar la RVS, lo que sugiere que la ausencia de RVS no se debió a la reinfección por otro Gt del VHC. Las reinfecciones han sido diagnosticadas en pacientes coinfectados con RVS a AAD, por lo que se recomienda mantener las medidas de profilaxis, y realizar pruebas de ARN periódicas en grupos de alto riesgo.⁽²¹⁾

Con respecto a los Acs anti VHC, este marcador predominó en pacientes sin RVS (85,7 % vs. 27,2 %). Kee et al. no detectaron los Acs anti-VHC en pacientes mono infectados, 5 años después de la RVS; lo que pudiera deberse a la eliminación del VHC y de su estimulación antigénica.⁽²²⁾ Sin embargo, en los pacientes coinfectados que lograron la RVS, la negatividad a los Acs anti-VHC se puede acelerar, ya que la inmunosupresión provocada por el linfotropismo del VIH, interfiere con la sinapsis inmunológica necesaria para la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas. Por tanto, se sugiere que el tamizaje del VHC en pacientes inmunocomprometidos deber ser serológico y molecular, a diferencia de individuos inmunocompetentes.

Los resultados del genotipaje de los SNP estudiados en los 25 individuos mostraron el predominio del alelo C con relación al A para el SNP -592, mientras que para el SNP -819 predominó el T con respecto al C. En varios grupos étnicos de EE. UU se evaluó la frecuencia del alelo A para el SNP -592, siendo mayor en individuos asiáticos, seguido de

los afroamericanos, hispanos y caucásicos.⁽²³⁾ Aunque se detectaron diferencias en la distribución de los alelos en el presente estudio, el número reducido de casos no permite confirmar la mezcla genética de la población cubana.

La frecuencia de los Gt AA y AC del SNP -592 fue superior al CC para los individuos coinfectados con RVS, mientras que los Gt altos (CC) y medianos (AC) productores de IL10 predominaron en los pacientes sin RVS. Los resultados no difieren de la bibliografía, que señala que los altos productores de IL10 tienen menor probabilidad de eliminar el VHC, después del tratamiento con IFN y RBV.⁽²⁴⁾ Esto puede atribuirse a los efectos antiinflamatorios de esta citocina, que inhibe la activación de macrófagos y la producción de interleucinas proinflamatorias por las células infectadas, como la IL12 e INF claves en la respuesta antiviral.⁽²⁵⁾

La frecuencia del Gt TT (bajo productor de IL10) del SNP -819 fue superior en los coinfectados con RVS, mientras que los Gt CC y TC (alto e intermedio productor de IL10), predominaron en los individuos sin RVS, lo que coincide con un estudio realizado en Australia.⁽²⁶⁾ El Gt TT de este SNP modifica el sitio de unión de los factores de transcripción del gen, provocando una producción reducida de esta citocina, que inhibe la actividad antiviral, la expresión de moléculas co-estimuladoras y la proliferación de linfocitos T cooperadores 1 CD4+ (Th1).⁽²⁷⁾ La frecuencia del alelo T en los individuos con RVS fue mayor y estadísticamente significativa, al compáralos con los pacientes sin RVS.

Se ha demostrado que el 50 % de la producción de IL10, está determinada por factores genéticos, como los SNP -819 y -592.⁽²⁸⁾ Sin embargo, no podemos descartar que otros SNP de la región promotora de IL10, como el -1082 A>G, influya en su producción en los pacientes estudiados.

Con respecto al APRI, la mediana en los coinfectados sin RVS fue compatible con una fibrosis de ligera a moderada sin cirrosis. Al integrar los resultados, se constata que la frecuencia elevada de Gt de los SNP -592 y -819 altos e intermedios productores de IL10, podrían proteger el parénquima hepático de la inmunopatogénesis de la hepatitis C debido a su acción antiinflamatoria. Esto coincide con lo descrito por otros autores, quienes correlacionaron el APRI con los niveles séricos de IL10 en pacientes coinfectados (VHC-VIH).⁽²⁹⁾

Este trabajo constituye el primer estudio preliminar sobre los Gt de la región promotora de la IL10 en individuos cubanos con VIH coinfectados VHC. Cabe destacar, el valor agregado del mismo, si bien los AAD están sustituyendo el tratamiento de IFN+RBV para los pacientes con hepatitis C; en la hepatitis crónica por virus de la hepatitis E, esta sigue siendo

la terapia antiviral recomendada. Se requiere estudiar un mayor número de casos, y extenderlo a otras enfermedades oportunistas que padecen los pacientes positivos al VIH. Igualmente, recomendamos que los pacientes sin RVS identificados en el presente estudio debieran ser incluidos en protocolos de AAD, para atenuar la hepatopatía crónica y eliminar la infección por VHC.

Conclusiones

En los individuos cubanos coinfectados con VHC-VIH con RVS predominaron los Gt de SNP -819, asociados con una producción baja e intermedia de IL10, lo que podría favorecer al aclaramiento del VHC en los tratados con PEG-IFN+RBV.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. HIV and hepatitis coinfections. 2019. [access: 03/01/2020]. Available from: <https://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/hepatitisinfo/en/>
2. Lo Re V, Kostman JR, Amorosa VK. Management Complexities of HIV/HCV Coinfection in the Twenty-First Century. Clin Liver Dis. 2008;12(3):587–ix. DOI: 10.1016/j.cld.2008.03.009
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. J Hepatol. 2018;69:461-511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
4. Govea M, Rivas A, Rodriguez R, Lozano SA, Aguilar CN, Zugasti A, et al. Gallic acid decreases hepatitis C virus expression through its antioxidant capacity. Exp Ther Med. 2016;11: 619-24. DOI: 10.3892/etm.2015.2923
5. Sandmann L, Schulte B, Manns MP, Maasoumy B. Treatment of Chronic Hepatitis C: Efficacy, Side Effects and Complications. Visc Med. 2019;35(3):161-70. DOI: 10.1159/000500963
6. Smolders E, Thammajaruk N, de Kanter C, Colbers A, Chaiyahong P, Cuprasitrit T, et al. Peg-interferon and ribavirin treatment in HIV/HCV co-infected patients in Thailand: Efficacy, safety and pharmacokinetics. Trop Med Int Health. 2018;23(3):295-305. DOI: 10.1111/tmi.13027
7. Bello Corredor M, Rodriguez Lay L de A, Gutierrez Moreno A, Sario Frometa S, Montalvo Villalba MC, Sanchez Sol A. Detection of hepatitis B and hepatitis C markers in

- HIV positive patients, 2000-2004. Rev Cubana Med Trop. 2005 [acceso: 03/01/2020];57(3):212-3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602005000300009
8. Rodriguez Lay LL, Villalba MC, Corredor MB, Frometa SS, Hernandez JM, Carrera SD. HCV genotype determination in monoinfected and HIV co-infected patients in Cuba. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2012;106(12):711-17. DOI: 10.1016/j.trstmh.2012.08.001
9. Yan Z, Wang Y. Viral and host factors associated with outcomes of hepatitis C virus infection (Review). Mol Med Report. 2017;15:2909-24. DOI: 10.3892/mmr.2017.6351
10. El-Karakasy HM, Sharaf SA, Mandour IA, Mogahed EA, Rady NH, El-Mougy FA. Effect of interleukin-10 gene promoter polymorphisms -1082 G/A and -592 C/A on response to therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection. Hum Immunol. 2016;77(12):1248-53. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.09.005
11. Saxena M, Agrawal CC, Bid HK, Banerjee M. An interleukin-10 gene promoter polymorphism (-592A/C) associated with type 2 diabetes: a North Indian study. Bioch Genetics. 2012;50(7-8):549-59. DOI: 10.1007/s10528-012-9499-z
12. Garcia M, Ochoa R, Lazo E, Valdivia I, Martínez L, Trujillo J, et al. Detección de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C en muestras de sangre colectadas en papel de filtro. Biotecnología Aplicada. 1995 [acceso: 03/01/2020];12(2):99-100. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252017000400002
13. Bhattacharya DAM, Ansari IH, Striker R, Rehrauer WM. Naturally occurring genotype 2b/1a hepatitis C virus in the United States. Virology. 2011;8(458):1-8. DOI: 10.1186/1743-422X-8-458
14. Kumar S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. Molecular Biology and Evolution. 2016;33:1870-1874. DOI: 10.1093/molbev/msw054
15. Yang Y, Fa X. Role of IL-10 gene polymorphisms on the susceptibility for esophageal cancer and its association with environmental factors. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(8):9580-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4583954>
16. Wai CT1, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003 Aug;38(2):518-26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346

17. Hernández-Rodríguez WA, Trejo-Medinilla FM. Estudio genético poblacional de Frecuencias Alélicas para 15 marcadores STR presentes en la población del Estado de Zacatecas Aplicado a la Práctica Forense. *Archivos Medicina*. 2014;10(1:1):2-24. DOI: 10.3823/1209
18. Aleman-Campos Y, Kouri-Cordella V, Perez-Santos L, Fonseca-Gomez C, Perez-Avila J, Ortega-Gonzalez LM, et al. HIV-1 Antiretroviral Resistance in Cuba, 2009-2014. *MEDICC Rev*. 2018 [acceso: 03/01/2020];20(3):15-21. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/medicc/2018.v20n3/15-21>
19. Nijmeijer BM, Koopsen J, Schinkel J, Prins M, Geijtenbeek TB. Sexually transmitted hepatitis C virus infections: current trends, and recent advances in understanding the spread in men who have sex with men. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(Suppl 6):e25348. DOI: 10.1002/jia2.25348
20. Kovari H, Russmann S, Ledergerber B, Muller D, Rotger M, Velli P, et al. Ribavirin Concentrations Do Not Predict Sustained Virological Response in HIV/HCV-Coinfected Patients Treated with Ribavirin and Pegylated Interferon in the Swiss HIV Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133879. DOI: 10.1371/journal.pone.0134839
21. Rossi C, Butt Z, Wong S, Buxton J, Islam N, Yu A, et al. Hepatitis C Virus Reinfection after Successful Treatment with Direct-Acting Antiviral Therapy in a Large Population-Based Cohort. *J Hepatol*. 2018 Nov;69(5):1007-14. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.07.025
22. Kee KM, Wang JH, Hung CH, Chen CH, Lee CM, Chang KC, et al. Decreased anti-hepatitis C virus titer and associated factors in chronic hepatitis C patients after sustained virological response: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(6):1106-11. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06946.x
23. Lazarus R, Klimecki WT, Palmer LJ, Kwiatkowski DJ, Silverman EK, Brown A, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the interleukin-10 gene: differences in frequencies, linkage disequilibrium patterns, and haplotypes in three United States ethnic groups. *Genomics*. 2002;80(2):223-28. DOI: 10.1006/geno.2002.6820
24. Naeemi H, Aslam R, Raza SM, Shahzad MA, Naz S, Manzoor S, et al. Distribution of IL28B and IL10 polymorphisms as genetic predictors of treatment response in Pakistani HCV genotype 3 patients. *Arch Virol*. 2018;163(4):997-1008. DOI: 10.1007/s00705-018-3711-3
25. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Kuby. *Immunology*. 7a ed. México, DF: McGraw-Hill. Interamericana Editores, SA; 2013.

26. Edwards-Smith CJ, Jonsson JR, Purdie DM, Bansal A, Shorthouse C, Powell Ipswich EE. Interleukin-10 Promoter Polymorphism Predicts Initial Response of Chronic Hepatitis C to Interferon Alfa. *Hepatology*. 1999;30:526-30. DOI: 10.1186/1743-422X-8-28
27. Salhi ARJV, Santoro F, Dessein H, Romano A, Castellano LR. Immunological and genetic evidence for a crucial role of IL-10 in cutaneous lesions in humans infected with *Leishmania braziliensis*. *J Immunol*. 2008;180:6139-48. DOI: 10.4049/jimmunol.180.9.6139
28. Suarez A, Castro P, Alonso R, Mozo L, Gutierrez C. Interindividual variations in constitutive interleukin-10 messenger RNA and protein levels and their association with genetic polymorphisms. *Transplantation*. 2003;75(5):711-7. DOI: 10.1097/01.tp.0000055216.19866.9a
29. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27. DOI: doi:10.1002/hep.26744 6

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

María Caridad Montalvo Villalba: Concepción y diseño de la investigación, análisis e interpretación de datos, escritura y aprobación de la versión final del manuscrito.

Mayelín Córdova García: Concepción de la investigación, recolección de los resultados, revisión de historias clínicas, análisis e interpretación de los datos.

Licel de los Ángeles Rodríguez Lay: Análisis e interpretación de datos, escritura y aprobación de la versión final del manuscrito.

Yenisleidys Martínez-Montesino: Procesamiento de las muestras, análisis de los resultados, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

Dayesi López Hernández: Procesamiento de las muestras, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

Lidunka Valdés Alonso: Recolección de datos, atención a los pacientes y análisis de los resultados.

Marité Bello Corredor: Procesamiento de muestras e interpretación de datos.