



HCV-Induced Epigenetic Changes Associated With Liver Cancer Risk Persist After Sustained Virologic Response.

Referencia original:

Hamdane N, Jühling F, Crouchet E, El Saghire H, Thumann C, Oudot MA, Bandiera S, Saviano A, Ponsolles C, Roca Suarez AA, Li S, Fujiwara N, Ono A, Davidson I, Bardeesy N, Schmidl C, Bock C, Schuster C, Lupberger J, Habersetzer F, Doffoël M, Piardi T, Sommacale D, Imamura M, Uchida T, Ohdan H, Aikata H, Chayama K, Boldanova T, Pessaux P, Fuchs BC, Hoshida Y, Zeisel MB, Duong FHT, Baumert TF. *Gastroenterology* 2019; 156: 2313-2329.

Resumen:

Los pacientes infectados por el VHC que alcanzan respuesta viral sostenida (RVS) presentan riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (HCC), sobre todo si son cirróticos. Actualmente se desconocen los cambios moleculares que están relacionados con ese riesgo. Los objetivos del estudio fueron identificar los genes que se desregulan en hepatocitos infectados por VHC, analizar si esos cambios persisten tras la curación de la infección y, si es así, analizar si éstos tienen un papel en el desarrollo de HCC tras alcanzar RVS.

Aplicando técnicas de análisis de genomas completos se observó que los hepatocitos de pacientes con infección crónica por VHC (n=18) tienen un patrón



de genes desregulados distinguible del encontrado en otras patologías hepáticas tales como la esteatohepatitis no alcohólica (n=7) o la infección por VHB (n=4). Además, se pudo comprobar que tras RVS con antivirales de acción directa (AADs) (n=8) o interferón (n=13), parte de esta desregulación génica específica se mantiene, y en mayor proporción cuando los individuos son cirróticos. Estos genes desregulados participan en procesos de carcinogénesis, inflamación y fibrogénesis. Curiosamente, los cambios de expresión en algunos de esos genes se habían asociado, en un estudio anterior, con peor pronóstico de la enfermedad hepática en pacientes infectados por VHC.

Para identificar qué genes estaban directamente desregulados por la infección por VHC y cuales por la inflamación asociada a la infección, se llevaron a cabo los mismos estudios en hepatocitos humanos injertados en ratones inmunodeficientes, que fueron infectados por VHC y algunos de ellos curados de la infección con AAD. Una comparación entre los datos obtenidos en ratones y en humanos identificó 38 genes desregulados directamente por la infección del VHC, que se mantenían desregulados tras RVS en pacientes en riesgo y cuya expresión diferencial de ARNm se observaba en el tejido tumoral de la mayoría de pacientes cirróticos curados que desarrollaron HCC (n=8). Además, la alta expresión proteica de uno de ellos, el *SPHK1*, se asoció, en un estudio retrospectivo, a la probabilidad de aparición de HCC durante el seguimiento en una cohorte de pacientes cirróticos infectados por VHC (n=216), así como en un subgrupo de pacientes de la misma cohorte curados de la infección (n=21).



Los autores concluyen que los cambios en la desregulación génica inducida por VHC permanecen tras RVS, sobre todo en individuos cirróticos, y que estos cambios se asocian al riesgo de desarrollar HCC tras el tratamiento de la infección.

Comentario:

La importancia de este trabajo radica en que es el primero que, usando técnicas que abarcan el estudio de genomas completos, analiza los cambios moleculares que pueden estar implicados en el desarrollo de HCC tras RVS.

El hecho de que el estudio se base en esas técnicas, en donde, a priori, todos los genes del genoma son candidatos, supone una ventaja para eludir sesgos en la identificación de señales. Además, la utilización de modelos animales y la comparativa entre los resultados obtenidos en los mismos con los obtenidos en humanos es una estrategia ingeniosa para delimitar aquellas señales importantes, posiblemente implicadas en la carcinogénesis directamente relacionada con la infección por VHC. Por último, la correlación entre las señales identificadas y el riesgo de desarrollar HCC en pacientes infectados o curados es una fortaleza del estudio. A pesar de ello, el diseño retrospectivo es una limitación a tener en cuenta. Sería necesario, por tanto, que los resultados obtenidos fueran validados en una cohorte de pacientes con RVS que estuvieran bien caracterizados para la expresión de los genes identificados. O, a falta de ese estudio, un modelo animal en donde se comprobara que la desregulación de los genes identificados efectivamente promueve la aparición de HCC.



Actualmente, el seguimiento y la vigilancia de pacientes con cirrosis que alcanzan RVS suponen un problema asistencial. La identificación de biomarcadores que se asocien al riesgo de desarrollar HCC ayudaría a establecer pautas de vigilancia diferenciales que redundarían en una mejor eficacia de estos programas en dichos pacientes. Este estudio supone un nuevo paradigma en este contexto. Sin embargo, el hecho de que se base en la desregulación génica observada en hepatocitos implica que su posible aplicación práctica podría ser dependiente de la obtención de una biopsia hepática en los pacientes a vigilar. Este hecho, junto con la complejidad de las técnicas moleculares usadas, hace improbable que los resultados sean de aplicabilidad práctica en un futuro cercano. Sería necesario, por tanto, explorar si los cambios observados en hepatocitos pueden ser medidos en ADN de sangre periférica de pacientes en riesgo para poder valorar la aplicabilidad clínica de estos resultados.

Luis Miguel Real Navarrete

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario de Valme

Sevilla