

## **Revertir la inflamación: Efectos a largo plazo de la curación del VHC en la edad biológica**

### **Referencia Original:**

Oltmanns C, Liu Z, Mischke J, Tauwaldt J, Mekonnen YA, Urbanek-Quaing M, Debarry J, Maasoumy B, Wedemeyer H, Kraft ARM, Xu C, Cornberg M. J Hepatol. September 21. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.042. Online, in press.

### **Resumen:**

No todas las secuelas causadas por la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) son completamente reversibles tras la curación. Datos recientes demuestran que las infecciones virales crónicas conducen a un aumento del envejecimiento, caracterizado por el estado de metilación del ADN.

Los autores evaluaron retrospectivamente si la infección crónica por el VHC se asociaba a cambios epigenéticos, en particular en la metilación del ADN, y a la aceleración de la edad biológica y si estas secuelas resultaban reversibles tras la respuesta virológica sostenida (RVS).

Los autores estudiaron un total de 54 pacientes con hepatitis C crónica con y sin cirrosis, algunos con progresión a hepatocarcinoma, que alcanzaron la RVS tras el tratamiento con antivirales de acción directa (AADs), incluyendo: 22 pacientes con VHC sin cirrosis (cohorte A), 24 pacientes con VHC con cirrosis que no desarrollaron hepatocarcinoma tras la RVS (cohorte B) y 8 pacientes con VHC con cirrosis que desarrollaron hepatocarcinoma (cohorte C). Los puntos de

muestreo fueron tres: inicio del tratamiento con AADs, el final del tratamiento y un seguimiento a largo plazo (mediana de 96 semanas después del fin del tratamiento) en las cohortes A y B, y la última muestra disponible antes del desarrollo de hepatocarcinoma, en la cohorte C. Por último, se utilizó una cohorte de sanos, de edad y sexo similar, para comparar la aceleración de la edad epigenética con la de los infectados por VHC.

A partir de células mononucleares de sangre periférica se caracterizó el estado de metilación del ADN en todo el genoma y se utilizó para calcular la aceleración de la edad epigenética, utilizando el reloj de Horvath, proceso que mide la metilación en distintas posiciones del ADN humano.

Los pacientes con VHC mostraron una aceleración significativa de la edad epigenética de 3,12 años al inicio del estudio, en comparación con 2,61 años en el grupo de referencia de edad y sexo parecidos ( $p < 0,00003$ ). La eliminación del VHC dio lugar a un aumento significativo a largo plazo de la metilación del ADN, dominada por los CpGs hipermetilados en todos los grupos de pacientes. En consecuencia, la aceleración de la edad epigenética disminuyó a 1,37 años en el seguimiento a largo plazo. La disminución de la aceleración de la edad epigenética fue estadísticamente significativa sólo entre final del tratamiento y el seguimiento ( $p = 0,01$ ). Curiosamente, ocho pacientes que desarrollaron carcinoma hepatocelular después de la RVS mostraron un incremento de la aceleración de la edad epigenética sin evidencia de reversión tras la RVS.

Los autores concluyen que la infección crónica por VHC conlleva a un aumento acelerado de la edad biológica en comparación con controles sanos. Sin embargo, la eliminación del VHC mediante AADs parece revertir parcialmente la edad

epigenética acelerada en el seguimiento a largo plazo, produciendo una regeneración biológica, excepto en los pacientes que desarrollaron carcinoma hepatocelular.

### **Comentario:**

El principal desencadenante es la acumulación de daño en las células. En la actualidad, entre los distintos factores vinculados al envejecimiento destacan el estrés oxidativo, la inflamación crónica así como las alteraciones epigenéticas.

Las infecciones virales crónicas se asocian a una aceleración de la edad biológica de las células y de los órganos y, en particular, la infección por VHC afecta al epigenoma provocando alteraciones epigenéticas que permanecen como "cicatrices" en las células, incluso tras la eliminación del virus. Sin embargo, en el presente artículo, los autores demuestran que la eliminación del VHC a largo plazo parece conducir a una regeneración biológica, excepto en los pacientes que desarrollan hepatocarcinoma, riesgo que persiste tras la RVS.

La principal fortaleza de este estudio reside en la cohorte clínica muy bien caracterizada, destacando los pacientes en los que analizaron muestras antes del desarrollo de hepatocarcinoma. Sin embargo, aunque bien caracterizada, el número de pacientes con hepatocarcinoma resultó muy limitado, por lo que sería necesario llevar a cabo estudios con un mayor número de pacientes que confirmen si la dinámica de la aceleración de la edad puede apoyar la toma de decisiones clínicas en la estratificación del riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis C crónica.

Por otro lado, resulta de gran interés la propuesta que realizan los autores



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS  
VIRICAS - SEIMC

relacionada con el uso del ADN metilado en las células de la sangre periférica como un biomarcador epigenético. La predicción temprana del envejecimiento a través de biomarcadores validados, fáciles de implementar en entornos clínicos, supone un desafío para su abordaje. La implementación de dichos biomarcadores apoyaría el esfuerzo actual que se está realizando para llevar a cabo una medicina personalizada en Enfermedades Infecciosas.

**Dra. Verónica Briz**

Laboratorio de Referencia e Investigación en Hepatitis

Centro Nacional de Microbiología

Instituto de Salud Carlos III

Madrid