



АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Полиморфизм гена ИЛ-28В как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С

Т.В.Симанкова, И.В.Гармаш, О.С.Аришева, Н.В.Манухина

Кафедра факультетской терапии РУДН, Москва

Резюме

Ключевые слова.

Клин. фармакол. тер., 2012, 21 (1).

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С входит в число социально значимых заболеваний и является одной из основных причин хронической болезни печени. По оценкам ВОЗ, в мире 170 млн людей, или 3% населения, инфицированы вирусом гепатита С (HCV). Ежегодно регистрируют 3-4 млн новых случаев заражения. В настоящее время HCV-инфекция поддается терапии, однако эксперты ВОЗ называют ее “бомбой замедленного действия” ввиду широкой распространенности и наличия серьезных и опасных для жизни осложнений. У части больных хроническим гепатитом С развиваются цирроз печени (в том числе декомпенсированный, при котором требуется трансплантация) и гепатоцеллюлярная карцинома, характеризующаяся низкой 5-летней выживаемостью (менее 5%). От осложнений хронического гепатита С (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночная недостаточность) ежегодно умирают более 365 тыс. человек [1,4]. Хроническая HCV-инфекция снижает трудоспособность, повышает риск развития серьезной депрессии, увеличивает затра-

ты медицинских ресурсов, увеличивает смертность. Анализ 17000 страховых случаев показал, что у больных хроническим гепатитом С риск развития депрессии был в 2 раза выше, чем у неинфицированных, гепатоцеллюлярной карциномы – в 25 раз, необходимости трансплантации печени – в 60 раз, развития цирроза печени – в 80 раз [5].

Хотя необходимость противовирусной терапии у большинства больных хроническим гепатитом С не вызывает сомнения, однако возможность назначения противовирусных препаратов ограничивается различными противопоказаниями, серьезными побочными эффектами и, что немаловажно, высокой стоимостью. В начале 2005 г. во Франции, Швеции, Германии, Нидерландах и Чешской Республики доля пациентов, получавших противовирусную терапию, составляла всего 10% от общего числа инфицированных, а в Турции, Румынии, Польше, Греции и России – менее 2% [6]. Если в Европе количество пролеченных пациентов ежегодно увеличивается, то в России этот показатель остается удручающим.

В настоящее время “золотым стандартом” противовирусной терапии хронического гепатита С является пегилированный интерферон α в сочетании с рибавирином. Комбинированная противовирусная терапия обеспечивает устойчивый вирусологический ответ (УВО) в среднем у 50-60% больных хроническим гепатитом С, в том числе у 40-50% пациентов с генотипом 1 и 70-80% – с генотипами 2 и 3 (рис. 1) [2]. Индивидуальный подход к лечению (подбор оптимальных доз рибавирина и длительности терапии в зависимости от прогностических факторов), повышение приверженности пациентов к лечению, своевременная профилактика и коррекция нежелательных явлений повышают эффективность лечения, однако почти в 40% случаев противовирусная

Адрес:

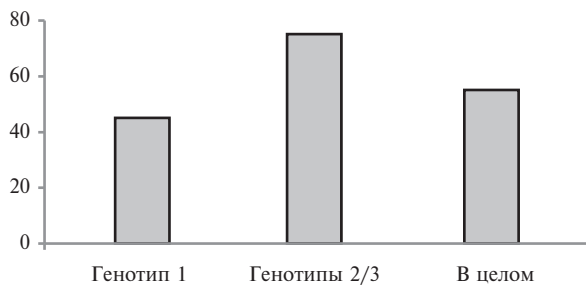


Рис. 1. Частота устойчивого вирусологического ответа при лечении хронического гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином в зависимости от генотипа HCV

терапия оказывается неэффективной [2].

В первую очередь в новых противовирусных препаратов нуждаются пациенты следующих групп:

- противопоказания к применению интерферона α и/или рибавирина;
- плохая переносимость интерферона α ;
- генотип 1 и высокая вирусная нагрузка;
- афроамериканцы;
- декомпенсированный цирроз печени;
- рецидив инфекции после трансплантации печени;
- коинфекция, вызванная вирусами иммунодефицита человека и гепатита В;
- полиморфизм гена ИЛ-28В ТТ/ТС (для простого нуклеотидного полиморфизма [ПНП] rs12979860) и GT/GG (для ПНП rs8099917) [2].

В настоящее время разрабатываются многочисленные противовирусные препараты, обладающие различными механизмами действия, в том числе иммуномодуляторы, терапевтические вакцины, новые интерфероны, ингибиторы репликации вируса, блокаторы проникновения вируса в клетку [7,8]. Особый интерес вызывают противовирусные препараты прямого действия, которые подавляют или блокируют ключевые внутриклеточные этапы репликации вируса, прежде всего ингибиторы протеазы и полимеразы вируса. Ингибиторы протеазы NS3/4a блокируют расщепление вирусного полипротеина на различные структурные компоненты, а ингибиторы полимеразы NS5B нарушают процесс синтеза вирусной РНК [2].

Обсуждаются две стратегии модернизации противовирусной терапии хронического гепатита С: добавление одного или двух препаратов прямого противовирусного действия к стандартной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином или применение комбинации только пероральных препаратов прямого действия для подавления разных этапов жизненного цикла HCV. Последний подход успешно применяется с целью контроля (но не лечения) ВИЧ-инфекции. Тройная терапия (препарат прямого действия плюс стандартная терапия) более эффективна, чем стандартная и в части случаев позволяет сократить длительность лечения. Однако она имеет ряд недостатков, включая увеличение частоты побочных эффектов и затрат. Пегилированный

интерферон и рибавирин, наряду с противовирусным действием, модулируют иммунный ответ и способствуют уничтожению инфицированных вирусом клеток. Препараты прямого действия подавляют репликацию вируса, однако неизвестно, дают ли они иммунологический эффект, подобный таковому интерферону. В 2012 году ожидаются результаты нескольких исследований, в которых изучается эффективность различных схем лечения хронического гепатита С, в том числе не предполагающих применение пегилированного интерферона [9-11].

Эффективность препаратов прямого действия может значительно снизиться вследствие устойчивости, обусловленной мутациями вируса. Резистентность может наблюдаться к одному или нескольким классам препаратов прямого действия даже у пациентов, никогда их не получавших. В ряде случаев генетические мутации, приводящие к лекарственной устойчивости, появлялись во время клинических исследований, даже когда препарат прямого действия применялся с пегилированным интерфероном и рибавирином. Так, например, мутации в положениях A156 или R155 определяют устойчивость HCV почти ко всем ингибиторам протеаз [9-11].

Наряду с генотипом вируса выделяют ряд факторов, оказывающих влияние на эффективность противовирусной терапии. К ним относят факторы хозяина (возраст, раса, масса тела, выраженность фиброза печени, наличие сопутствующих заболеваний, в частности сахарного диабета или инсулинорезистентности, генетический полиморфизм ИЛ-28В, приверженность пациента к лечению) и вируса (исходный уровень вирусии и ее динамика в процессе лечения) (табл. 1) [7,10]. В настоящее время активно изучается генетический полиморфизм ИЛ-28В, который в ближайшем будущем, вероятно, будет играть важную роль при выборе стратегии лечения хронического гепатита С, особенно в контексте применения препаратов прямого противовирусного действия.

Открытие полиморфизма гена ИЛ-28В

Хорошо известно, что особенности структуры генов оказывают влияние на клиническую картину, течение и эффективность лечения различных заболеваний. Для поиска простых нуклеотидных полиморфизмов (ПНП), ассоциирующихся с развитием определенных заболеваний или их клинических проявлений, проводят полногеномные исследования связей (genome-wide association studies – GWAS). На основании результатов таких исследований создаются базы данных наиболее распространенных гаплотипов (ПНП, встречающихся более чем у 5% населения), ответственных за развитие болезни и ее проявлений (фенотип). Более 10 лет ведется поиск генетических факторов, определяющих спонтанный или индуцированный лечением клиренс HCV-инфекции у больных хроническим гепатитом С [3,13,14].

В 2009 г. D.Ge и соавт. выявили в 19 хромосоме про-

ТАБЛИЦА 1. Предикторы ответа на стандартную противовирусную терапию хронического вирусного гепатита С

Предикторы	Благоприятное значение	Неблагоприятное значение
Генотип вируса гепатита С	2, 3	1, 4
Раса	Европеоиды	Афроамериканцы
Возраст	Молодой, средний	Пожилый
Масса тела	Нормальная	Избыточная
Наличие фиброза	F 0-2	F 3-4
Сопутствующая патология	Отсутствие	Наличие (в частности сахарный диабет, инсулинорезистентность)
Вирусная нагрузка	<400000 МЕ/мл	>400000 МЕ/мл
Наличие раннего вирусологического ответа	+	-
Адекватная длительность противовирусной терапии	+	-
Своевременная коррекция нежелательных явлений	+	-
Приверженность пациентов к лечению	+	-
ВИЧ-статус	+	-
Генотип ИЛ-28В:	Отрицательный	Положительный
- полинуклеотидная последовательность rs12979860	СС	СТ, ТТ
- полинуклеотидная последовательность rs8099917	ТТ	GT, GG

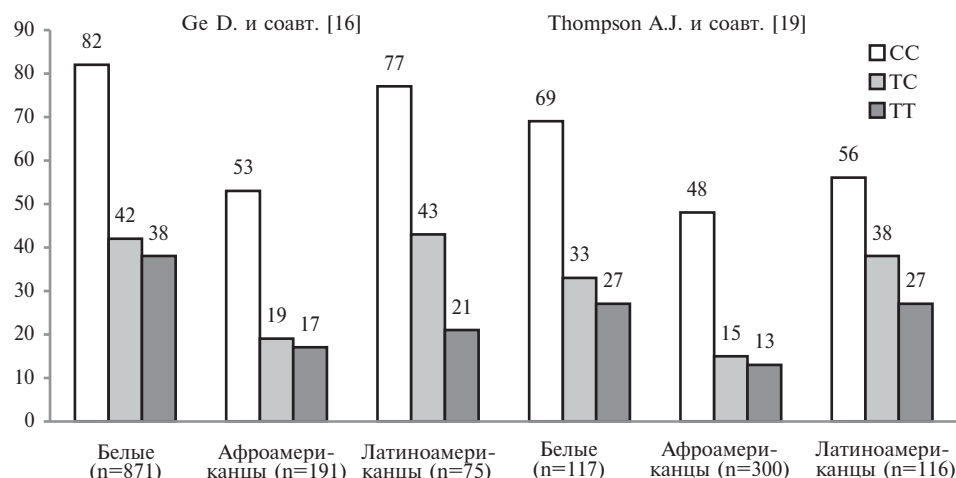
стую нуклеотидную последовательность на расстоянии 3 килобаз от гена ИЛ-28В, которая, с учетом локализации, была обозначена как rs12979860. В зависимости от нуклеотида, располагающегося в данном локусе, выделены 2 аллеля: rs12979860 С (цитозин) и rs12979860 Т (тимин). Исходя из комбинации аллелей, возможны 3 варианта генотипа ИЛ-28В: СС, СТ и ТТ. В зависимости от частоты в популяции аллели rs12979860 С являются мажорными, т.е. встречаются чаще, а аллели rs12979860 Т – минорными [3, 16].

Первые работы по изучению полиморфизма ИЛ-28В проводились исключительно у пациентов с генотипом 1 HCV. В дальнейшем большинство из них (четверть больных были афроамериканцами или латиноамериканцами) были включены в исследование IDEAL. У пациентов с генотипом СС частота устойчивого вирусологического ответа была в 2 раза выше, чем у пациентов с генотипом ТТ. Генотип СС оказался предиктором устойчивого вирусологического ответа независимо от вирусной нагрузки, стадии фиброза и этнической принадлежности (рис. 2). Дальнейшие исследования в

европейской и американской когортах пациентов подтвердили ранее сделанные выводы. Наличие Т аллеля позволяло предсказать неэффективность лечения [3,17-19].

В 2009 г. Y.Tanaka и соавт. при обследовании азиатов с генотипом 1 HCV обнаружили в 19 хромосоме вблизи гена ИЛ-28В дополнительную полинуклеотидную последовательность rs8099917, среди аллелей которой Т аллель был мажорным, а G аллель – минорным. У пациентов с генотипом ТТ эффективность противовирусной терапии была выше, чем у пациентов с генотипами GT и GG. У последних устойчивый вирусологический ответ не был достигнут в 82% и 100% случаев, соответственно. Таким образом, наличие аллеля rs8099917 G было неблагоприятным фактором, позволявшим предсказать неэффективность противовирусной терапии у больных с генотипом 1 HCV [17,18].

В 2010 г. S.Li и соавт. провели мета-анализ 7 исследований у 4791 пациента с хроническим гепатитом С. Полученные данные подтвердили связь устойчивого вирусологического ответа с различными полиморфиз-

**Рис. 2. Частота устойчивого вирусологического ответа в зависимости от полиморфизма гена ИЛ-28В в различных этнических группах [16, 19]**

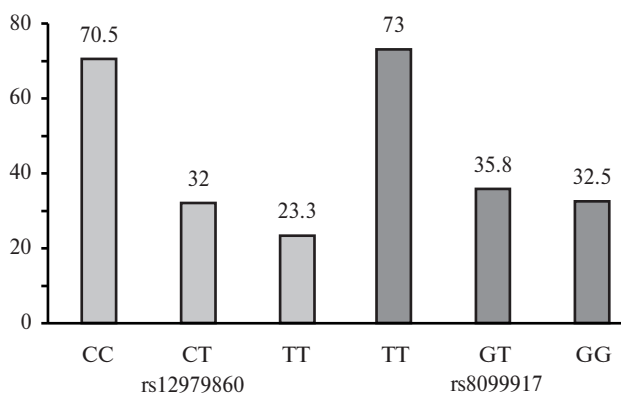


Рис. 3. Частота устойчивого вирусологического ответа (%) в зависимости от полиморфизмов гена ИЛ-28В для ПНП rs12979860 и rs8099917

мами гена ИЛ-28В. Частота ответа на противовирусную терапию была выше у пациентов с генотипами rs12979860 CC (70,5%) и rs8099917 TT (73,0%) и ниже у пациентов с генотипами rs12979860 CT и rs12979860 TT (32,0% и 23,3%, соответственно) и генотипами rs8099917 GT и GG (35,8% и 32,5%) (рис. 3). Носительство Т аллеля rs12979860 и G аллеля rs8099917, повышающее вероятность неэффективности противовирусной терапии, имеет большее значение, чем “защитный эффект” С аллеля rs12979860 и Т аллеля rs8099917. Определение полиморфизма гена ИЛ-28В позволило прогнозировать вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа с чувствительностью 65% и специфичностью 78% для ПНП rs12979860 и с чувствительностью 57% и специфичностью 63% для ПНП rs8099917 [16,18,21].

Эпидемиология

Распределение указанных аллелей отличается в разных этнических группах. D.Thomas и соавт. (2009 г.) на основании большого популяционного исследования с участием более 2000 пациентов из разных регионов мира пришли к выводу, что аллель С часто встречается у жителей Восточной Азии, чуть реже в Европе, Центральной и Южной Америке и реже всего в Африке. Разница частоты благоприятного аллеля С позволяет объяснить более низкую эффективность противовирусной терапии у афроамериканцев по сравнению с европеоидами (рис. 4) [19,20].

Полиморфизм гена ИЛ-28В и генотип вируса гепатита С

Определение генетических полиморфизмов имеет наибольшее значение для пациентов с генотипом 1 HCV, учитывая более низкую частоту ответа на стандартную противовирусную терапию. В связи с этим в большинство исследований, в которых изучали генетический полиморфизм ИЛ-28В, включали пациентов именно с этим генотипом вируса. Роль полиморфизма ИЛ-28В как предиктора эффективности противовирусной тера-

пии у пациентов с генотипами 2 или 3 не установлена. В проведенных исследованиях не было выявлено четкой связи между полиморфизмом ИЛ-28В и частотой устойчивого вирусологического ответа у таких пациентов [21].

Полиморфизм гена ИЛ-28В и ранний вирусологический ответ

Наиболее важным предиктором ответа на противовирусную терапию во время курса лечения является изменение уровня HCV RNA в сыворотке крови. Наличие раннего вирусологического ответа позволяет предсказать достижение устойчивого вирусологического ответа у 90% пациентов с генотипом 1 HCV, в то время как при отсутствии раннего вирусологического ответа противовирусная терапия неэффективна практически во всех случаях. В ряде исследований выявлена связь между полиморфизмом ИЛ-28В и изменением вирусной нагрузки, которая снижалась значительно быстрее у пациентов с генотипом CC. Частота раннего вирусологического ответа тесно ассоциировалась с полиморфизмом ИЛ-28В независимо от этнической принадлежности пациентов [19].

Полиморфизм гена ИЛ-28В и спонтанная элиминация вируса

Отмечено, что аллель С встречается реже у пациентов с генотипом 1 HCV. Исследователи предположили, что наличие этого аллеля может быть связано со спонтанным выздоровлением. В крупном исследовании более чем у 1000 человека частота спонтанной элиминации HCV у пациентов с генотипом CC была выше, чем у пациентов с генотипами CT и TT. Прочная связь между генотипом CC и спонтанным клиренсом вируса определялась у представителей как европеоидной, так и негроидной рас [22].

В 2010 г. D.Grebely и соавт. изучали роль генетического полиморфизма ИЛ-28В как предиктора спонтанного и индуцированного лечением клиренса HCV у 163 пациентов с хроническим гепатитом С. 132 пациента не получали противовирусную терапию. Спонтанная элиминация вируса наблюдалась у 30 (23%) из 132 пациентов. Частота ее составила 0%, 11% и 32% у пациентов с генотипами GG, GT, и TT, соответственно. При сохра-

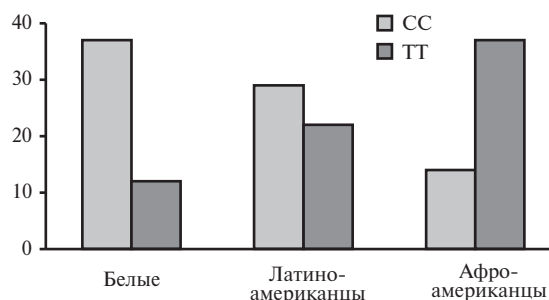


Рис. 4. Частота (%) генетических вариаций гена ИЛ-28В в различных этнических группах

нении приверженности к лечению устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 62% пациентов с генотипом ТТ и 64% больных с генотипами GG/GT. Таким образом, генотип rs8099917 ТТ был единственным предиктором спонтанного выздоровления. Важно отметить, что в данном исследовании была выявлена связь полиморфизма ИЛ-28В со спонтанным клиренсом вируса, а не с выздоровлением, индуцированным противовирусной терапией. У пациентов с генотипами rs8099917 GG или rs8099917 GT обоснована более ранняя противовирусная терапия, учитывая низкую вероятность спонтанного клиренса вируса [26].

Полиморфизм гена ИЛ-28В и тройная терапия вирусного гепатита С

В настоящее время проводится ряд исследований, в которых сравнивается эффективность тройной противовирусной терапии, включающей ингибитор протеазы HCV (телапревир или боцепревир), и стандартной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином. У части больных в этих исследованиях определяют генотип ИЛ-28В.

В исследовании ADVANCE пациенты с генотипом 1 HCV получали телапревир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 8 или 12 недель, а затем комбинированную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 24 или 48 недель. Частота устойчивого вирусологического ответа на тройную терапию у пациентов с генотипом СС составила 90%. У 78% из них длительность лечения была сокращена до 24 недель. ДАЛЕЕ ФРАЗА НЕПОНЯТНА (90% И 64% ПОЧЕМУ СОПОСТАВИМА) Эти результаты были сопоставимы с УВО в 64% случаев при стандартной ПВТ пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 48 недель [23].

В исследование REALISE включали пациентов, не ответившие на стандартную противовирусную терапию, и больных с рецидивом HCV-инфекции после лечения стандартными противовирусными препаратами. В этой выборке частота носительства генотипа СС составила всего 18%, а генотипа СТ достигала 63%. Тройная терапия пегилированным интерфероном, рибавирином и телапревиром проводилась по описанной выше схеме. Частота устойчивого вирусологического ответа в основной группе была в 3 раза выше, чем в контрольной группе пациентов, получавших комбинированную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином [24].

Эффективность тройной терапии с применением боцепревира у больных хроническим гепатитом С изучали в исследованиях SPRINT-2 (первичные пациенты) и RESPOND-2 (пациенты, не ответившие на предыдущую противовирусную терапию). В обоих исследованиях пациенты контрольной группы получали стандартную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. Боцепревир добавляли к стандартной терапии через 4 недели. Длительность его применения (ПРАВИЛЬНО?? Или противовирусной терапии)

составляла 24 (SPRINT-2), 32 или 44 недели (RESPOND-2). При отсутствии репликации HCV через 24 недели лечение прекращали. Среди пациентов с генотипом СС 24-недельный курс противовирусной терапии получили 90% пациентов в исследовании SPRINT-2 и 80% в исследовании RESPOND-2. У первичных пациентов с генотипом СС частота устойчивого вирусологического ответа составила 78-82% независимо от режима терапии. При наличии аллеля Т у первичных пациентов и больных, не ответивших на предыдущую терапию, частота устойчивого вирусологического ответа на тройную терапию была в среднем в 2-2,5 раза выше, чем на стандартную терапию [25].

Таким образом, при изучении эффективности тройной противовирусной терапии с применением телапревира и боцепревира генотип ИЛ-28В был сильным предиктором устойчивого вирусологического ответа как у первичных пациентов, так и больных, не ответивших на предыдущую стандартную терапию.

Полиморфизм гена ИЛ-28В и стратегия лечения хронического гепатита С

Полиморфизм ИЛ-28В является достаточно чувствительным и специфичным предиктором эффективности противовирусной терапии, независимым от других прогностических факторов, в том числе этнической принадлежности, стадии фиброза, пола, вирусной нагрузки. Определение генотипа ИЛ-28В наряду с клиническими показателями имеет важное значение для оценки потенциального ответа на противовирусную терапию и отбора пациентов, у которых возможны более короткие курсы лечения. В настоящее время становятся доступными препараты, оказывающие прямое противовирусное действие на HCV. Генотип ИЛ-28В может быть использован для определения необходимости включения в схему противовирусной терапии подобных препаратов. В целом полиморфизм ИЛ-28В — это один из факторов, позволяющих индивидуализировать лечение хронического гепатита С, в том числе препаратами прямого действия.

1. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика. Вирусные гепатиты, 2000, 2 (3), 5-6.
2. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С. Клин. гепатология, 2010, 3, ???
3. Лопаткина Т.Н., Кудлинский И.С. Роль полиморфизмов гена интерлейкина 28В в оценке эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С. Клин. гепатология, 2011, 2, 28-38.
4. Perz J., Armstrong G., Farrington L et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J. Hepatol., 2006, 45 (4), 529-538.
5. McCoombs J., Yuan Y., Shin J., Saab S. Chronic hepatitis C infections and the risk of depression and other adverse events. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, Massachusetts. 29 October-2 November, 2010.
6. Lettmeier B., Muhlberger N., Schwarzer R. et al. Market uptake of new antiviral drugs for the treatment of hepatitis C. J. Hepatol., 2008, 49 (4), 528-536.
7. Fried M., Shiffman M., Reddy K. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med., 2002, 347, 975-982.
8. Hadziyannis S., Sette H., Morgan T. et al. Peginterferon-alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann. Intern. Med., 2004, 140, 346-355.
9. Kuntzen T., Timm J., Berical A. et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. Hepatology, 2008, 48 (6), 1769-1778.
10. McHutchison J., Everson G., Gordon S. et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N. Engl. J. Med., 2009, 360, 1827-1838.

11. Romano K., Ali A., Schiffer C. Avoiding drug resistance against HCV NS3/4A protease inhibitors. [abstract 17]. *Antiviral Ther.*, 2010, 15 Suppl 2: A189.
12. Attia J., Ioannidis J., Thakkinstian T. et al. How to use an article about genetic association a background concepts. *JAMA*, 2009, 301, 74-81.
13. Peter I., de Bakker P., Maller J. et al. Evaluating and improving in whole-genome association studies using fixed marker sets. *Nat. Genet.*, 2006, 38, 663-677.
14. Clarc P., Thompson A., McHutchison J. IL 28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: The future of personalized HCV therapies. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106, 38-45.
15. Wise M., Bialek S., Finelli L. et al. Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995-2004. *Hepatology*, 2008, 47, 1128-1135.
16. Ge D., Fellay J., Thompson A. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 2009, 461, 399-401.
17. 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, 41, 1105-1109.
18. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat. Genet.*, 2009, 41, 1100-1104.
19. Thompson A., Muir A., Sulkowski M. et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*, 2010, 139, 120-129.
20. Thomas D., Thio C., Martin M. et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 2009, 461, 798-801.
21. McCarthy J., Li J., Thompson A. et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*, 2010, 138, 2307-2314.
22. Tilmann H., Thompson A., Patel K. et al. German Anti-D Study Group. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*, 2010, 139 (5), 1586-1592.
23. Jacobson I., Catlett I., Marcellin P. et al. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2011). Berlin. March 30-April 3. Abstract 7.
24. Pol S., Aerssens J., Zeuzem S. et al. Similar SVR rates in IL28B CC, CT or TT prior relapser, partial- or null-responder patients treated with telaprevir/peginterferon/ribavirin: retrospective analysis of the REALIZE study [abstract]. *J Hepatol.* In press.
25. Poordad F., Bronowicki J., Gordon S. et al. IL28B polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy [abstract]. *J Hepatol.* In press.
26. Grebely J., Petoumenos K., Hellard M. et al. Potential role for Interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2010, 52 (4), 1216-1224.