

HEPATİT C İNFEKSİYONU TEDAVİSİNDE KONAKLA İLGİLİ FAKTÖRLER, IL28B POLİMORFİZMİ

Galip ERSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bornova, İZMİR
galip.ersoz@ege.edu.tr

ÖZET

Hepatit C virusu (HCV) infekte kişilerin % 50-80'inde kronikleşmektedir; bunların yaklaşık % 50'si peginterferon ribavirin tedavisine cevap vermez. HCV'nin persistans ve tedaviye cevabının konakçı genetik belirleyicileri ile ilgili olarak yapılan "Genome-wide association" çalışmaları HCV genotip 1 ve 4 hastalarda 19. kromozom üzerinde IL28B genine yakın "single nucleotide polymorphisms (SNP) (rs8099917, rs12979860)" ile peginterferon ribavirin tedavisine müteakip oluşacak olan kalıcı virolojik cevap (KVC) arasında güçlü ilişki olduğunu göstermişlerdir. IL28B geni IFNλ-3'ü kodlamaktadır. HCV genotip 1 hastalarda IL28B varyasyonları virolojik cevabın tedavi öncesi en güçlü prediktörleridir. SNP rs12979860 C/C genotip, T/T ve C/T genotipleriyle karşılaştırıldığında 2-3 kat daha yüksek KVC ile birlikte olmuştur. HCV genotip 2 ve 3 ile infekte hastalarda IL28B varyasyonlarının rolü sınırlıdır. IL28B'e yakın genetik varyasyonlar ayrıca HCV'nin spontan klirensi dahil, klinik sonucunu da etkilemektedir. SNP rs12979860 C/C genotipte HCV enfeksiyonu rezolüsyonu güçlü bir şekilde artmıştır ve HCV enfeksiyonunun doğal klirensi ile ilişkili en güçlü ve en önemli genetik etkiyi oluşturmaktadır. Rs12979860 C ve T allele sıklığı toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. Protetif C allelin en sık olduğu toplum Doğu Asyalılardır, Avrupa'da ara sıklıktadır, en az sıklıkta olduğu bölge Afrika'dır. C/T allellerinin coğrafik dağılımı bu alanlarda spontan ve tedavi ile elde edilen klirens oranlarına paralellik göstermektedir. IL28B polimorfizmi ayrıca genotip 1b ile infekte hastaların telaprevir/PEGIFN/ ribavirin üçlü tedavilerinde de KVC'ın tedavi öncesi önemli prediktörüdür. IL28B deki genetik varyasyon HCV enfeksiyonun kontrolünün en güçlü genetik determinantıdır.

Anahtar sözcükler: genetik, hepatit C, interlökin-28B

SUMMARY

Host Related Factors in the Treatment of Hepatitis C Infection, IL28B Polymorphism

Hepatitis C virus (HCV) induces chronic infection in 50 % to 80 % of infected persons; approximately 50 % of these do not respond to peginterferon plus ribavirin therapy . Genome-wide association study to screen for host genetic determinants of HCV persistence and response to therapy have shown a strong association between single nucleotide polymorphisms (SNP) near the IL28B gene (rs8099917, rs12979860) on chromosome 19 and SVR following peginterferon and ribavirin treatment in patients with HCV genotype 1 and 4 . IL28B gene on chromosome 19 encodes IFNλ-3. In HCV genotype 1 patients, IL28B variations were shown to be the strongest pre-treatment predictor of virologic response. The SNP rs12979860 C/C genotype was associated with a 2-3 fold higher SVR compared to T/T and C/T genotypes. In the treatment of HCV genotype 2 and 3 infected patients, IL28B variations play only a minor role. Genetic variations near the IL28B gene also affect clinical outcome, including spontaneous clearance of HCV. The SNP rs12979860 C/C genotype strongly enhances resolution of HCV infection and is the strongest and most significant genetic effect associated with natural clearance of HCV infection. Frequencies of rs12979860 C versus T alleles are different in several world-wide populations The highest frequencies of the protective C allele were observed in East Asia, frequencies were intermediate in Europe, and lowest in Africa. This geographic distribution of C/T allele frequencies largely paralel reported rates of spontaneous and treatment induced clearance in these areas. Genetic variation near the IL28B gene has also been identified as important pretreatment predictors of sustained virological response to a triple therapy of telaprevir/PEGIFN/ ribavirin in patients infected with HCV genotype 1b. Genetic variation in IL28B is genome-wide the strongest common human genetic determinant for the control of HCV infection.

Keywords: genetics, hepatitis C, interleukin-28B

Hepatit C'li hastaların yaklaşık % 30'unda spontan hepatit C virus (HCV) klirensi meydana gelirken, % 70'inde hastalık kronikleşmekte, nihai olarak bir kısmında siroz ve hepatosellüler kanser gelişebilmektedir. Peginterferon/ribavirin tedavisi en sık karşılaştığımız genotip 1 HCV'li hastaların en fazla yarısında kalıcı virolojik cevap (KVC) sağlayabilmektedir. KVC elde edilmesinde çok çeşitli konak ve viral faktörler etkindir (Tablo 1). Konak faktörleri içinde en önemlisi, KVC'nin en iyi belirleyicisi, son yıllarda ortaya konan kromozom 19q13 üzerindeki IL28 B polimorfizmidir (Şekil 1)⁽⁸⁾. Bu faktörler KVC ihtimalinin yüksekliği-düşüklüğü konusunda bilgi verir, ancak bunların tedaviyi ertelemek veya tedavi kararını verme konusunda kullanımları tartışmalıdır.

Tablo 1. PegIFN/RBV'e cevabın bazal prediktörleri.

Konakla ilgili faktörler	Viral faktörler
Yaş	Genotip
Seks	HCV RNA seviyesi
İrk/etnisite	
Kilo	
İnsulin direnci	
Yağlı karaciğer hastalığı	
Vitamin D durumu	
Kolesterol seviyesi	
Depresyon	
İlaç/alkol kullanımı	
Fibrozis/siroz	
HIV/HBV koenfeksiyon	
IL28B durumu	

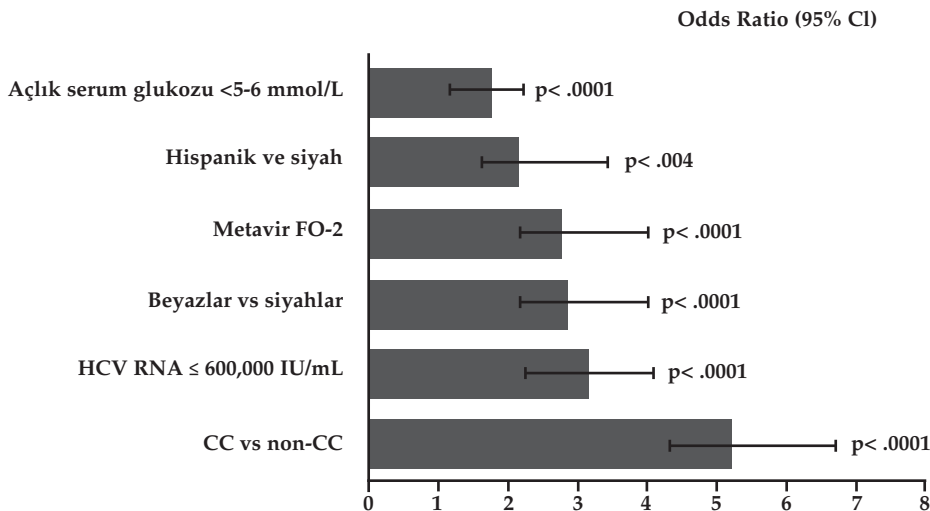
HCV tedavi başarısında ırklar arasındaki önemli farklılıklar vardır. İnsan genetik değişkenliğinin tedaviye cevaptaki farklılığı açıklayabileceği düşünülmüş, bu da KVC'da konakçı genetiğinin rolünü araştırmaya yöneltmiştir. Beşyüzbinden fazla single nucleotide polymorphism (SNP) ile ilgili hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran Genom-wide association (GWAS) çalışmalarında; hepatit C tedavisinde cevapla ilişkili SNP'ler bulunmuştur. 2009 yılında 3 grup araştırmacı interlökin 28B (IL28B)'e yakın lokalizasyondaki SNP'lerin peginterferon+ribavirin tedavisinde KVC elde etme ihtimali ile güçlü ilişki gösterdiğini ortaya koymuşlardır^(2,6,7). IL28B interferon lamda 3 (IFNλ-3) olarak bilinen bir proteini kodlamaktadır. IFNλ'nun innate immünte ve viral klirensde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. IFNλ-3 ile IFNλ'nun reseptörleri farklı, ancak hücre içi yolları aynı (jak/STAT) ve sonuçta her ikisi de birçok IFN stimüled gene ekspresyonuna yol açmaktadır.

HCV genotip 1 peginterferon/ribavirin tedavisi alanlarda IL28B polimorfizmi

IL28B'nin tedaviye cevapla en güçlü ilişki gösteren SNP varyantları rs12979860 ve rs8099917'dir.

En iyi bilinen ve araştırılan varyantı IL28B rs12979860'dur. IL28B rs12979860'dan başka IFN lamda gen kümesinde KVC'la güçlü birliktelik

Şekil 1. IL28B genotipi pegIFN/RBV'le tedavi edilen HCV GT1 hastalarda SVR'ın bazal en güçlü prediktörü.



gösteren 6 tane daha SNP vardır. Ancak rs12979860 varlığı uyarlandıktan sonra bunların etkinlikleri ortadan kalkmaktadır. Rs12979860 birlikteliği ile ilgili uyarlama yapıldıktan sonra KVC'la güçlü ilişki göstermeye devam eden diğer varyant rs8099917'dir. Çalışmalar arasında SNP farklılıkları vardır. rs12979860'nin sınırlı temsil edildiği multipl platformun kullanıldığı çalışmalarında Suppiah ve ark.⁽⁶⁾ KVC'la en güçlü birliktelik gösteren varyant olarak rs8099917 (TT genotipi)'ni saptamışlardır. Farklı GWAS platform kullanan Ge ve ark.⁽²⁾ ise en iyi bilinen rs12979860 (CC genotipi) SNP'nin KVC'la en güçlü birliktelik gösteren varyant olduğunu ortaya koymuşlardır. Bir başka araştırmacı Tanaka ve ark.⁽⁷⁾'nin rs12979860'nin dahil edilmediği araştırmalarında KVC'la en güçlü ilişki gösteren SNP'nin rs8099917 ve rs12980275 olduğu belirlenmiştir. Tedaviye cevabın tersine, tedavi sonrası nöksle IL28B genotipi arasında ilişki bulunamamıştır. Sonuçta bu SNP'lerin KVC'la güçlü ilişkisi; IL28B ve onun potansiyel regülatör sekanslarını kapsayan genomik bölgenin IFN cevabıyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

İki SNP, rs12979860 ve rs8099917'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada; tedaviye cevap oranları rs12979860 T allelilerde düşük, C allelilerde yüksek, rs8099917 G allelilerde düşük, T allelilerde yüksek bulunmuştur. rs8099917 T/T'nin (tedaviye cevap oranı yüksek genotip) (% 58.9'inde) rs12979860 C/C'den (tedaviye cevap oranı yüksek genotip) (% 34.8'ünde) çok daha sık bulunması nedeniyle, rs8099917'nin pozitif prediktif değeri (PPD) daha düşük saptanmıştır (rs12979860'nin PPD'i % 80.5, rs8099917'nin PPD'i % 71.6)⁽⁵⁾.

İDEAL çalışmasında yer alan genotip 1 peginterferon/ribavirinle tedavi edilen HCV'li hastaların değerlendirildiği çalışmada rs12979860'da iki olumlu alleli taşıyanlarda (CC genotip) % 69 oranında KVC elde edilirken, CT genotiplilerde % 33, TT genotiplilerde % 27 KVC elde edilebilmiştir⁽²⁾. Bir diğer çalışmada genotip 1 HCV'li hastalarda rs12979860 CC genotiplilerde KVC % 85, CT genotiplilerde % 45, TT'lilerde % 41 olmuştur⁽⁵⁾. Genotip 4'le infekte hastalarda da peginterferon/ribavirin tedavisine KVC'ı genotip 1 hastalardakine benzer şekil-

de IL28B SNP'i predikte edebilmektedir. Genotip 4 hastalarda peginterferon/ribavirin tedavisiyle sağlanan KVC rs12979860 CC genotiplilerde % 88, CT'de % 32, TT'de % 25 bulunmuştur⁽⁵⁾. IL28B polimorfizm rs12979860, bazal viral yük ve fibrozisin virolojik cevaptaki rolünün araştırıldığı çalışmada, KVC'da rs12979860 C/C'nin PPD'i yüksek, ancak sensitivite düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada KVC'ı öngören bütün faktörler dikkate alındığında KVC'ın en güçlü prediktörü IL28B polimorfizmi rs12979860 C/C değil, tedavi sırasında ortaya konan hızlı virolojik cevap (HVC) olmuştur⁽⁵⁾.

HCV genotip 2,3 peginterferon/ribavirin tedavisi alanlarda IL28B polimorfizmi

HCV genotip 2 ve 3 hastalarda peginterferon/ribavirin tedavisi sonrası KVC predikte etmede IL28B polimorfizminin etkinliği sınırlıdır. G2/3 hastalarda sadece hızlı virolojik cevabı başaramayan hastalarda IL-28B polimorfizmi KVC ile ilişkili bulunmuştur⁽⁴⁾. Hızlı virolojik cevap meydana gelmeyen [4. hafta ve daha sonra HCVRNA (+)] T/T genotipli hastalarda KVC sadece % 29 olmuştur. GT2 ve 3 ile infekte HCV'lilerde IL-28B, HVC oluşmayan hastaların tedavisine rehberlik etmek üzere kullanılabilir, HVC oluşmamış rs12979860 T/T alleli hafif-orta derecede hastalığı olanlarda tedavi erken kesilebilir⁽¹⁾.

Akut hepatit C'de IL28B polimorfizmi

IL28B polimorfizm rs12979860 akut viral hepatitin spontan klirensinde de etkili bulunmuştur. Spontan klirensi olanlarda C allel sıklığı daha yüksek oranda bulunmuştur (C allel sıklığı beyazlarda spontan klirensilerde % 80.3, kronikleşenlerde % 66.7). CC allelilerde spotantan klirens % 53 iken, TT allelilerde sadece % 23.4 olmuştur. HCV'nin doğal klirensi ile birlikte olan en önemli ve en güçlü genetik etkinin IL28B polimorfizmi olduğu saptanmıştır⁽⁹⁾.

HCV genotip 1 proteaz inhibitörü/peginterferon/ribavirin 3'lü tedavisi alanlarda IL28B polimorfizmi

KVC'ı öngörmede IL28B genotipinin ortaya konuşuyla direkt etkili antiviral ajan proteaz inhibitörlerinin klinik uygulamaya girişi aynı

zamana rastlamıştır. Bununla birlikte proteaz inhibitörlerinin şu andaki standart tedaviye ilavesinin önemli ilave riskleri vardır, özellikle anemi ve cilt döküntüsü başta olmak üzere ciddi yan etkileri vardır. KVC elde edilemeyen hastalarda gelecekte kullanılacak yeni proteaz inhibitörlerinin etkinliğini engelleyecek dirençli viral suşların ortaya çıkmasına yol açacaktır. IL28B genotipi ayrıca proteaz inhibitörlerine cevabın da prediktörüdür. Talaprevir+pegIFN/RBV alan hastalarda KVC: IL28B rs12979860 C/C genotipi taşıyan hastalarda % 83, T/T genotipi taşıyanlarda % 32 olmuştur⁽¹⁾. Diğer antiviral ajan boceprevir çalışmalarında C/C allellilerde KVC % 82, T/T allellilerde % 55 bulunmuştur. Daha önce peginterferon/ribavirin tedavi deneyimli hastaların yeni proteaz inhibitörü kombinasyonu ile yeniden tedavi edilecek hastalarda daha önceki cevap paterninin bilinmesinin en az IL28B kadar prediktif olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle daha önceki cevap paterni bilinen tedaviye cevapsız veya nüklü hastaların yeni birinci kuşak proteaz inhibitörleri ile tedavisi öncesi IL28B bakılmasına gerek yoktur.

Irklar ve IL28B polimorfizmi

Rs12979860 iyi C allel sıklığı, Peg IFN/RBV tedavi cevabındaki irksal farklılığa paralel olarak irksal farklılık göstermektedir. Multi-etnik popülasyonlu çalışmada C allel sıklığı Doğu Asyalılarda % 90, Avrupalılarda % 55, Afrikalılarda sadece % 25 bulunmuştur. Bu bulgu Asyalılarda anti HCV tedavi başarı oranlarının daha yüksek olmasını açıklayabilir⁽¹⁰⁾. İyi genotip sıklığı yönünden ırklar arasında farklılık bulunması dışında, iyi genotipi taşıyan farklı ırkların KVC oranları da farklılık göstermektedir. Peginterferon/ribavirin tedavisi C/C alleli taşıyan beyazlarda % 69 KVC sağlarken siyahlarda % 48, hispaniklerde % 56 oranında KVC sağlamıştır⁽⁸⁾. Bu bulgu açıkça irksal cevap farklılığında başka genetik faktörlerin de rolü olabileceğini göstermektedir.

IL28B, HCV enfeksiyon sonucunu belirleyebilir, ancak bunun mekanizması bilinmemektedir. HIV, HBV ile IL28B polimorfizmi arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir. IFN λ 'nın ana sellüler kaynağı plazmasitoid dendritik hücrelerdir. Karaciğerde IFN λ 'nın meydana geldiği

hücreler tam olarak bilinmemektedir. Kupffer hücresi, dendritik hücreler, sinüzoidal endotelial hücreler, belki de hepatositlerde üretilebildiği düşünülmektedir. IFN λ 'nın etki yeri reseptörlerinin eksprese edildiği bölge ile sınırlıdır. IFN λ reseptörü IL28R α ve IL10R α 'dan oluşan bir heterodimerden oluşur. IFN α reseptör dağılımının tersine IL28R β epitelial hücreler üzerinde bulunmaktadır. IFN α reseptör ligasyonundan sonraki hücre içi yolaklar IFN α (tip1 IFN)'a benzemektedir. IFN α ve λ HCV enfeksiyonunun kontrolünde sinerjistik etkili olabilirler.

IL28B polimorfizminin viral yük ile ilişkisi

IL28B polimorfizminin doğal immünütenin HCV'yi saptamasını ve tedavi sırasında virusun kontrolünü kolaylaştırabildiği düşünülmektedir. IL28B'nin HCVRNA seviyesi ve viral kinetik üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda; paradoks olarak HCV RNA seviyesi tedaviye iyi cevap veren rs12979860 CC allellili hastalarda daha yüksek saptanmıştır (rs12979860 CC:6.35 log₁₀ IU/ml, CT:6.33 log₁₀ IU/ml, TT:6.16 log₁₀/ml)⁽²⁾. IL28B genotipi viral tedavi cevap kinetiğini etkileyebilir. Tek doz 9 MÜ IFN-alfa-2a sonrası viral yükte C/C allellilerde T/T allellilerden 2 kat daha fazla düşme meydana gelmiştir⁽⁵⁾. Peginterferon/ribavirin tedavisi sırasında HCV RNA seviyesinde en fazla azalma CC genotiplilerde meydana gelmiştir; özellikle viral yükteki düşüş erken dönemde daha belirgindir. Sonuçta rs12979860 CC genotiplilerde hızlı ve erken virolojik cevap (EVC) belirgin olarak çok daha yüksek oranda meydana gelmiştir. IL28B HCV'e karşı konağı hazırlar, daha hassas hale getirmektedir. Tedaviyle virolojik kontrol eşliğini düşürmektedir. SNP rs8099917'de TT genotipinde (KVC'la birlikte olan genotip) tedavi öncesi interferonun stimüle ettiği gen (ISG) hepatik ekspresyon seviyelerinin TG ve GG den daha düşük bulunmuştur⁽³⁾. KVC'la birlikte olan genotipli hastalardaki düşük ISG seviyeleri, bu hastalardaki tedavi öncesi yüksek viral yükü açıklayabilir. Ekzojen IFN'a hassasiyet ISG seviyeleri ters ilişki göstermektedir. IL28B genotipi ISG ekspresyon seviyelerini etkileyebilmesi, tedaviye iyi cevap genotipli hastalarda ISG'nin düşük olması nedeniyle ekzojen IFN'a daha hassas olması, bu hastaların yüksek viral yüküne rağmen

tedaviye iyi cevap vermesini açıklayabilir.

IL28B polimorfizminin klinik uygulamadaki yeri

- ❖ Tedavi kararı alırken yeni antiviralleri bekleyip beklememe kararında IL28B polimorfizmi önemli, ancak PPD ve NPD'yi % 100 olmadığı için tedavi kararında tek başına etkili olmamalıdır.
- ❖ HCV genotip 1 rs12979860 CC genotipte KVC oranı, G2 ve 3'teki hastalara yakın, % 82 olması nedeniyle karaciğer hastalığının şiddetine dayalı tedavi kararını değiştirebilir. HCV G1 CC genotipli her hastanın G2 ve 3'teki gibi tedavi edilmesi önerilebilir.
- ❖ Hasta iyi genotip CC'e sahipse pegIFN/RBV'e KVC ihtimali yüksek olduğundan bu hastalara 2'li tedavi düşünülebilir. Ancak C/C genotip üçlü tedavi (peg IFN/RBV/TVR)'nin daha kısa süreli olmasına izin verilebilir.
- ❖ İyi olmayan rs12979860 CT/TT genotipe sahipse üçlü tedavi ile SVR ihtimali daha yüksek, bu nedenle bu hastalarda 3'lü tedavi düşünülmelidir (SPRINT-2 çalışmasında % 59-% 71, ADVANCE çalışmasında % 71-% 73).
- ❖ Tedavi deneyimli hastaların 3'lü ilaç tedavisinde, önceki cevap paterni biliniyorsa IL28B'nin değeri sınırlıdır (zaten çoğu non CC GT'li). IL28B polimorfizminin araştırılmasına gerek yoktur.
- ❖ IFN tedavisinin viral kinetik üzerine etkisi IL28B genotipi ile ilişkilidir; CC genotipi özellikle IFN tedavisine sensitiviteyi, erken dönemde viral düşüşü, HVC'lı hastaları daha iyi belirleyebildiği, buna karşın non CC genotipli hastalarda IFN tedavisine cevap yavaş olduğu için non CC genotiplilerde "lead in phase" da sadece pegIFN/RBV kullanmak yeni antivirallere direncin az olmasını sağlayabilir.
- ❖ Genotip 2 ve 3 hastalarda değeri sınırlıdır. Kötü T/T genotipli, HVC elde edilemeyen hastalarda KVC düşük olduğundan, bu hastalarda karaciğer hastalığı da hafifse tedaviyi erteleme kriteri olarak kullanılabilir.
- ❖ Akut HCV'de tedavi öncesi hastaların ne kadar bekleneceği kararında etkili olabilir. Akut HCV tedavi öncesi CC genotiplilerde

spontan HCV klirensi daha yüksek olduğu için daha uzun, non CC'lerde daha kısa beklenebilir.

- ❖ İlk bulgular terapötik ajan olarak IFNλ tip 1 IFN'lerden daha uzun ve daha güçlü etkiye, IFNλ reseptörlerinin dağılımının sınırlı olması nedeniyle IFNλ'dan daha az yan etkiye sahiptir. IL28B polimorfizminin IFNλ'a cevabı predikte etmedeki etkinliğin araştırılması oldukça ilginç olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin, *Hepatology* 2010;52(2):421-9. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23690> PMID:20648473
2. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance, *Nature* 2009;461(7262):399-401. <http://dx.doi.org/10.1038/nature08309> PMID:19684573
3. Honda M, Sakai A, Yamashita T et al and Hokuriku Liver Study Group. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C, *Gastroenterology* 2010;139(2):499-509. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.049> PMID:20434452
4. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response, *Gastroenterology* 2010;139(3):821-7. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.079> PMID:20621700
5. Stättermayer AF, Stauber R, Hofer H et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(4):344-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.07.019> PMID:20728570
6. 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(10):1100-4. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.447>

- PMid:19749758
7. 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(10):1105-9. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.449>
PMid:19749757
 8. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS 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(1):120-9. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.013>
PMid:20399780
 9. Thomas DL, Thio CL, Martin MP et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus, *Nature* 2009;461(7265):798-801. <http://dx.doi.org/10.1038/nature08463>
PMid:19759533 PMCid:3172006
 10. Yu ML, Dai CY, Huang JF et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial, *Hepatology* 2008;47(6):1884-93. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22319>
PMid:18508296