

## دور IL28B في اختفاء عدوى الفيروس الكبدي (ب) من المصابين في المنطقة الغربية من

المملكة العربية السعودية

وفاء ياسين التركستاني

اشراف: د. أسامة الجفري

### المستخلص

يعتبر الفيروس الكبدي ب نوع من الجنس *Orthohepadnavirus* والذي هو جزء من عائلة الفيروسات *hepadnaviridae* (Terrault et al., 2005). تؤدي الإصابة بالفيروس الكبدي ب الى التهاب كبدي حاد والذي قد يختفي تلقائياً أو يتطور إلى التهاب كبدي مزمن. وقد تتسبب الإصابة بالتهاب الفيروس الكبدي ب المزمن تشمع الكبد أو تسرطن الكبد والوفاة. الالتهاب الكبدي ب يحتوي على ثلاث أنتيجينات ، وتشمل HBeAg، HBsAg، و HBCAg، و HBeAg (So et al., 2011).

و تتضمن طرق الانتقال الأربعة المهمة للعدوى للعدوى من الأم الى الجنين أثناء الحمل، انتقال الفيروس بالدم او سوائل الجسم الملوثة بالفيروس، العدوى الجنسية، و باستخدام الابرة الملوثة ، وخاصة بين مدمني المخدرات (WHO, 2013).

العوامل الجينية للمضيف دور قوي لتطور الإصابة بالفيروس الكبدي ب. ومن أكثر العوامل أهمية هو جزيء HLA كمحدد للأمراض المرتبطة بالفيروس الكبدي ب والتي تم التعرف عليها بواسطة (GWAS).

IL28B هو الجين الذي يتعلق باختفاء الفيروس الكبدي ب عن طريق تشفير النوع الثالث من الانترفيرون (IFN- $\lambda$ 3) يسرع النشاط و يسرع انتاج الجينات المحفزه للانترلوكين (ISGs) أثناء الإصابة الفيروسية (Martin et al., 2010). وقد يؤثر تطفر IL28B في اختفاء الفيروس الكبدي ب من المرضى.

الهدف من هذه الدراسة هو التحقق من دور IL28B في اختفاء الالتهاب الكبدي ب من المرضى المصابين في المملكة العربية السعودية تلقائياً أو باستخدام العلاج. و لتحقيق هذا فقد قمنا بأخذ عينات من المرضى المصابين بالفيروس الكبدي ب في هذه الدراسة (٥٧ مريضاً) ، من أكتوبر ٢٠١٣ إلى ابريل ٢٠١٤ ، وتقسيمهم الى مجموعتين، المجموعة التي اختفى منها الفيروس الكبدي ب (٦ مرضى)، والمجموعة التي لا تزال مصابة بالفيروس الكبدي ب (٥١ مريضاً)، كلا المجموعتين تم إختبارها للبحث عن الاختلال في التسلسل الجيني للنيوكليوتيدة الواحدة rs12979860 و rs4803217 في النوع الجيني IL28B بواسطة جهاز تفاعل البلمرة المتسلسل السريع.

الأفراد المشمولين في البحث كانوا ٧٥ مريضاً من حاملي الجنسية السعودية (78.9%) بمتوسط عمر 44.29 سنة؛ الرجال يمثلون 65.1% من الأفراد. ٣ حالات فقط (5.3%) كانت نتيجتهم إيجابية ل HBeAg وجميع حالات الالتهاب الكبدي ب المزمنة كانت من النوع الجيني د وكانت نتيجتهم موجبة ل HBSAg ، بينما المجموعة التي اختفى منها الفيروس كانت بنتيجة سالبة ل HBSAg. وجميع الحالات التي شملها البحث كانت موجبة للأجسام المضادة ضد HBCAb. التسلسل الجيني للنيوكليوتيدة الواحدة rs12979860 في النوع الجيني IL28B وجدت ٣١ مريضاً بنسبة (٥٤,٤%)، ٢٠ مريضاً (٣٥,١%) و ٦ مرضى (١٠,٥%) ل CC، CT و TT بالترتيب. rs4803217 وجدت بنسبة ٣٤ مريضاً (59.6%)، ١٧ مريضاً (٢٩,٨%) و ٦ مرضى (١٠,٥%) ل CA، CC و AA بالترتيب. هذه هي المرة الأولى التي يتم فيها البحث عن علاقة بين هذه المتسلسله الجينية للنيوكليوتيدة الواحدة و اختفاء الفايروس الكبدي ب في المملكة العربية السعودية.

التحليل الاحصائي لاختفاء الفايروس الكبدي ب وهذه الجينات أظهر عدم وجود علاقة بين rs12979860 و rs4803217. النقص في وجود علاقة قد يعود الى حجم العينة الصغير للأفراد (٦ مرضى) الذين شملتهم الدراسة.

الدراسات المستقبلية يجب أن توجه الى توظيف عدد أكبر من الحالات ودمج أكثر من عامل جيني للبحث عنه. هذا ما سيزيد من قوة الدراسة وسوف يعطي المزيد من التفاصيل عن دور هذه العوامل الجينية في اختفاء عدوى الالتهاب الفيروسي الكبدي ب.

# **Role of Interlukin 28B in clearance of Hepatitis B virus in patients from the Western region of Saudi Arabia**

**Wafa Yaseen Alturkistani**

**Supervised by: Dr. Osama Aljiffri**

## **Abstract**

Hepatitis B virus (HBV) is a species of the genus *Orthohepadnavirus*, which is a part of the *Hepadnaviridae* family of viruses (Terrault *et al.*, 2005). The infection leads to acute inflammation of the liver that might be cleared spontaneously or progress to chronic hepatitis. Chronic HBV infection can lead to cirrhosis, and ultimately to hepatocellular carcinoma, and death. HBV has three antigenic components, including HBsAg, HBcAg, and HBeAg (So *et al.*, 2011).

The four major modes of transmission include vertical transmission from mother to fetus during pregnancy, transmission of the virus by blood or body fluid contaminated with the virus, sexual transmission, and by using contaminated needles, especially between drug abusers (WHO, 2015).

The genetic factors of the host have a powerful role in development of the HBV infection. The most important factor is human leukocyte antigen HLA molecules as a marker for HBV-associated disease which has been approached by the powerful genome wide association (GWAS).

The IL28B is a gene that involved in clearance of the HBV by encoding a type III interferon  $\lambda 3$  (IFN- $\lambda 3$ ) that is highly activated and induces the production of IFN-stimulated genes (ISGs) upon viral infection (Martin *et al.*, 2010). Mutations in IL28B are reported to play a role in the clearance of viral hepatitis infection and might affect the clearance of HBV from patients.

The aim of this study is to investigate the role of IL28B mutation in HBV clearance from patients of KSA, spontaneously or by treatment. To accomplish this aim, from October 2013 to April 2014, we recruited 57 HBV patients in this study, divided them into two groups, first group are those who have cleared the HBV infection (6 patients) and the second group are those in which the virus persisted (51 patients). Both groups were screened for their IL28B genotype of the two SNPs rs12979860 and rs4803217 by real time PCR.

The 57 recruited subjects were mainly Saudi nationals (78.9%) with mean age 44.29 years; males constituted 56.1% of the subjects. Only 3 cases (5.3%) had positive results for HBeAg and all the chronic HBV cases were of genotype D for HBV and had positive HBsAg results, while the cleared group (6 patients) had negative HBsAg results. All recruited cases were positive for antibodies against HBcAb. The IL28B SNP rs12979860 genotypes were found to be 31 patients (54.4%), 20 patients (35.1%) and 6 patients (10.5%) for the CC, CT and TT; respectively. The rs4803217 SNP genotypes were found to be 34 patients (59.6%), 17 patients (29.8%) and 6 patients (10.5%) for the CC, CA and AA; respectively, this is the first time that this SNP was investigated for association with HBV clearance in Saudi Arabia.

Statistical analysis for the clearance of HBV showed no association with both rs12979860 and rs4803217. This lack of association could be due to the small sample size of the recruited subjects (6 samples).

Future studies should be directed towards the recruitment of larger number of cases and the inclusion of more genetic factors to be investigated. This will increase the power of the study and will give more details about the role of these genetic factors in the clearance of the HBV infection.