

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN HEPATOLOGÍA

GENETIC STUDIES IN HEPATOLOGY: A CRITICAL APPRAISAL OF ITS CLINICAL USEFULNESS.

A. Ortega-Alonso, M. García-Cortés, R.J. Andrade-Bellido

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Resumen

Se considera que la historia de la genética comienza en 1866, con los trabajos de Mendel, pero no es hasta finales del siglo pasado cuando se producen avances en el campo de la Hepatología, fundamentalmente en relación a enfermedades hepáticas monogénicas. El diagnóstico de estas entidades (hemocromatosis hereditaria, enfermedad de Wilson y déficit de alfa-1-antitripsina) es la principal indicación actual de la realización de estudios genéticos en práctica clínica. Pero en la mayor parte de enfermedades hepáticas subyacen variantes genéticas, que están siendo estudiados mediante análisis de GWAs. Aunque se ha identificado el valor pronóstico de algunas de estas variantes genéticas en distintas enfermedades hepáticas, dichos hallazgos carecen aún de aplicabilidad clínica.

Palabras clave: enfermedades hepáticas, estudios genéticos, GWAs.

Abstract

Although the history of genetics actually begins in 1866, owing to the Mendel's observations, its applicability to the field of hepatology is delayed, until the end of the last century when the discovery of genetic determinants of hepatic monogenic diseases came-up. Diagnosis of these entities (hereditary hemochromatosis, Wilson's disease and alpha-1-antitrypsin deficiency) is the main current indication of genetic studies in clinical practice. But in most liver diseases underlie the presence of genetic variants affecting multiple genes, which are being studied by analysis of GWAs. Some of these genetic variations seem to influence the outcome of the disease, although these findings have yet to be implemented in routine clinical practice.

Keywords: liver diseases, genetic studies, GWAs.

Introducción

En las últimas décadas, el conocimiento de los estudios genéticos y su aplicabilidad en la práctica clínica se ha ido extendiendo. En los años 90, el análisis de enfermedades monogénicas permitió detectar los genes responsables de estas patologías, como la hemocromatosis hereditaria, la enfermedad de Wilson y el déficit de alfa-1-antitripsina. Pero la mayor parte de enfermedades hepáticas tiene un carácter poligénico y complejo, siendo el resultado de la combinación de múltiples factores genéticos y ambientales¹.

CORRESPONDENCIA

Aida Ortega Alonso
UGC Aparato Digestivo
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Campus Universitario de Teatinos, s/n. 29010 Málaga.
aida_ortega_alonso@hotmail.com

Fecha de envío: 03/06/2017
Fecha de aceptación: 10/07/2017

Los análisis del GWAS (Genome-wide association studies o estudios de asociación del genoma completo) han puesto de manifiesto el trasfondo genético de varias enfermedades hepáticas complejas como la colelitiasis, enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), hepatitis virales, colangitis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP)¹.

En este trabajo, vamos a revisar el uso de estos estudios genéticos en las enfermedades hepáticas monogénicas y la posible utilidad de los mismos en las poligénicas de herencia compleja (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de estudios genéticos en las distintas patologías hepáticas.		
ENFERMEDAD	GENES	UTILIDAD CLÍNICA
Hemocromatosis hereditaria	HFE (cromosoma 6) (C282Y)	Hepatopatía crónica, hiperferritinemia, IST>45%
Déficit Alfa-1-Antitripsina	SERPINA-1 (cromosoma 14) (alelo PiZ)	Hepatopatía crónica, niveles bajos A1AT
Enfermedad Wilson	ATPT7B (Cromosoma 13)	Casos dudosos Screening familiares
EHGNA	PNPLA3, TM6FS2	Ensayos clínicos
HAI	HLADR3-DR4	Score diagnóstico
CBP	HLADQB1	---
CEP	HLA-B	---
HCC	IL28B, ITPA	Triple terapia, Hepatitis aguda
HCB	HLA-DP, HLA-DR	---
DILI	HLA	---

Lista de abreviaturas: IST, índice de saturación de transferrina; A1AT, alfa-1 antitripsina; EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; HAI, hepatitis autoinmune; CBP, colangitis biliar primaria; CEP, colangitis esclerosante primaria; HCC, hepatitis crónica C; HCB, hepatitis crónica B; DILI, hepatotoxicidad.

Enfermedades monogénicas

Hemocromatosis hereditaria (HFE)

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una hepatopatía causada por un acúmulo excesivo de hierro en los tejidos y el consiguiente daño tisular, causado fundamentalmente por un fallo al no evitar que el hierro innecesario pase al torrente sanguíneo, en el cual está implicado la hepcidina², una proteína esencial en la homeostasis del hierro. La primera descripción de la enfermedad fue realizada por facultativos franceses a mediados de 1800^{3,4} como una “diabetes bronceada”, pero el gen HFE (cromosoma 6, complejo de histocompatibilidad) no fue identificado y relacionado con esta entidad hasta 1996⁵.

La HH asociada al gen HFE es la más frecuente y se asocia con homocigosidad para el polimorfismo 845G-A, que resulta en el cambio de un aminoácido, Cys282Tys (C282Y). La frecuencia de este

polimorfismo se ha determinado en meta-análisis de población europea (36 estudios, 12.7613 individuos), detectándose una frecuencia alélica del 6,2%, aunque se han detectado variaciones en frecuencia según el área geográfica (del 12,5% en Irlanda al 0% en algunas regiones del sur de Europa). Además de este polimorfismo, existe otro “menor”, el Hys63Asp (H63D), que se encuentra con mayor frecuencia en pacientes respecto a controles. Tiene una frecuencia alélica del 14% y menor variabilidad geográfica⁶.

Si nos centramos en los pacientes sintomáticos, el mismo meta-análisis europeo antes referido pone de manifiesto que más del 80% de los pacientes con HH son homocigóticos para C282Y, encontrándose heterocigosidad compuesta (C282Y, H63D) en un 5,3% de los mismos. En los controles, estas frecuencias fueron del 0,6% y 1,3%, respectivamente⁶.

Cabe destacar que en el desarrollo de la enfermedad, además de un individuo predispuesto, con el polimorfismo C282Y, es necesaria la concurrencia de factores del huésped o ambientales para que tenga expresividad clínica (embarazo, polimorfismos en otros genes reguladores de la hepcidina, hepatitis virales o el consumo de alcohol, entre otros), lo que pone de manifiesto la baja penetrancia del trastorno genético, en torno al 13%².

En base a las recomendaciones de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, el estudio genético HFE debe solicitarse en aquellos pacientes con hepatopatía crónica de causa no filiada, que presentan hiperferritinemia y un índice de saturación de transferrina superior al 45%. Se puede valorar su realización en casos de porfiria cutánea tarda, condrocalcinosis, carcinoma hepatocelular y diabetes mellitus tipo 1⁶.

Déficit de Alfa-1-Antitripsina

Este trastorno, autosómico recesivo con expresión codominante, surge de mutaciones en el gen SERPINA-1, localizado en el cromosoma 14, fundamentalmente el cambio Glu264Val y Glu342Leu (variante alélica PiZ). Este gen codifica la proteína alfa-1-antitripsina (A1AT), un tipo de serpina que actúa como inhibidor enzimático, impidiendo, entre otras funciones, el daño de la elastasa de neutrófilos sobre el tejido pulmonar^{1,7}.

Se han identificado 4 variantes alélicas:

- PiM: la más frecuente.

- PiZ: es el alelo mutado más frecuente, sintetizando una A1AT deficiente; los individuos homocigóticos (PiZZ) desarrollan una deficiencia severa.

- PiS: un alelo que condiciona una deficiencia funcional, sólo tiene consecuencias clínicas en heterocigóticos compuestos con otro alelo mutado (ej PiSZ).

- PiQO o alelos nulos, que conducen a la ausencia de producción de RNAm o proteína.

La variante PiZ tiene una alta prevalencia en caucásicos de ascendencia europea, siendo uno de los trastornos metabólicos más frecuentes⁸.

El déficit de A1AT se puede manifestar como disfunción hepática con inicio desde la infancia a la edad adulta, además de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o bronquiectasias, característico en individuos mayores de 30 años.

La determinación de los niveles séricos de A1AT constituyen el "gold standard" para el diagnóstico de la enfermedad, aunque realizar el genotipo de los pacientes permite también estimarlos de forma indirecta. La severidad de la enfermedad va a depender del genotipo y del nivel resultante de A1AT sérica, siendo la variante PIZZ la más severa⁸.

No todos los individuos portadores de la variante de riesgo desarrollan una enfermedad hepática clínicamente relevante, por lo que aún es un desafío predecir las consecuencias del déficit en base a los resultados del test genético. Se ha observado en los pacientes con la variante PiZ en heterocigosis y afectados por otra enfermedad hepática, una asociación con estadios avanzados de fibrosis y cirrosis⁹. De igual forma, esta variante se asocia con hepatopatía en pacientes con fibrosis quística y mayor riesgo de desarrollo de hipertensión portal^{1,10}.

No existen recomendaciones en las guías clínicas de las principales asociaciones para el estudio del hígado, pero en base a los datos de la literatura, estaría indicado solicitar el estudio genético en pacientes con una enfermedad hepática de causa no aclarada y niveles bajos de A1AT de forma persistente.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario autosómico recesivo, en el cual existe una alteración en la homeostasis del cobre, siendo deficiente su excreción biliar, lo que causa una acumulación tisular, sobre todo a nivel del hígado y del cerebro¹¹.

Está causada por mutaciones en el gen ATP7B del cromosoma 13, identificado en 1993; habiéndose descrito, hasta la fecha, más de 500 diferentes, aunque son unas 380 de estas las que están relacionadas con la enfermedad y se recogen en una base de datos online de la Universidad de Alberta^{11,12}. La frecuencia de mutaciones determinadas depende del área geográfica siendo por ejemplo, la H1069Q predominante en Europa (central, este y noreste) y la M645R en España¹³; lo que complica el diagnóstico genético, además de que la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos¹¹.

La afectación hepática puede oscilar desde individuos asintomáticos con hipertransaminasemia a fallo hepático agudo asociado a anemia hemolítica coombs negativo. Los síntomas neurológicos suelen presentarse de forma más tardía que la enfermedad hepática, de predominio en la tercera década de la vida, aunque puede estar presente desde la infancia¹⁴.

En base a las recomendaciones de la Asociación Europea y Americana para el Estudio del Hígado^{11,14}, se recomienda solicitar el estudio genético en individuos en los que el diagnóstico es difícil de establecer por test clínicos y bioquímicos, además de en familiares de primer grado. Para ayudar en el proceso diagnóstico, en ambas guías clínicas se recogen algoritmos diagnósticos para

aplicar en pacientes con sospecha de la enfermedad e indicar el estudio genético. El algoritmo de la asociación americana recomienda realizarlo en los siguientes casos: anillo de Kayser-Fleischer presente, ceruloplasmina superior a 20 mg/dL, cobre en orina de 24 horas superior a 40 mcg y peso de cobre en tejido hepático seco inferior a 250 mcg/g; o bien, Kayser-Fleischer ausente, ceruloplasmina inferior a 20 mg/dL, cobre en orina de 24 horas superior a 40 mcg y peso de cobre en tejido seco entre 50 a 250 mcg/g. En la guía europea, el algoritmo diagnóstico se basa en el sistema de puntuación de Leipzig, recomendando su realización cuando el score en base a síntomas típicos (extrapiramidalismo, anillo de Kayser-Fleischer y ceruloplasmina) es 0-1, el cobre en orina de 24 horas es superior a 1,6 micromoles y el cobre hepático es normal o inferior a 4 micromoles/g.

De igual forma, es muy importante el cribado genético en familiares de un paciente afecto, ya que la probabilidad de que un hermano sea homocigoto y desarrolle la enfermedad es del 25%. En el caso de los hijos, la probabilidad desciende a un 0,5%, pero se recomienda igualmente por la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad¹¹.

Enfermedades poligénicas

Enfermedad hepática grasa no alcohólica

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la enfermedad hepática más frecuente en países occidentales, oscilando su frecuencia entre 17% a 46%, según las series consultadas; y en estrecha relación con el síndrome metabólico¹⁵.

Desde el punto de vista genético, el primer análisis de GWAs (Genome-wide association study o estudios de asociación del genoma completo) en pacientes con EHGNA fue realizado en 2008¹⁶ y puso de manifiesto la asociación de una mutación del gen PNPLA3 (Ile148Met) con esta enfermedad hepática. Aproximadamente un 40% de individuos caucásicos presenta un alelo mutado de este gen¹⁵. La trascendencia de este gen ha sido confirmada posteriormente en varias cohortes con grupos étnicos diferentes, evidenciando un aumento de riesgo en estos pacientes al respecto de mayor necroinflamación, fibrosis avanzada e incluso hepatocarcinoma¹⁷⁻²¹. En un estudio de 100 individuos caucásicos con EHGNA y CHC, comparados con otros 275 controles con EHGNA sin hepatocarcinoma, se evidenció una odds ratio (OR) de 5,05 para el desarrollo de dicha neoplasia en los portadores homocigotos de este alelo, que ascendía a 12,19 al compararlo con una cohorte de población general de Reino Unido²².

Recientemente, se ha identificado que el gen TM6SF2 (variante E167K)^{23,24} produce un incremento de la susceptibilidad para EHGNA y fibrosis hepática, aunque parece conferir protección contra eventos cardiovasculares. Los autores argumentan que la inhibición de la secreción de VLDL del hígado protegería frente a enfermedad cardiovascular, pero incrementa el riesgo de enfermedad hepática severa. Esta variante alélica está presente en un 15% de caucásicos.

Aunque los portadores de las variantes descritas presentan un mayor riesgo de EHGNA y mayor fibrosis, actualmente las guías clínicas no recomiendan su determinación sistemática¹⁵.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica de causa desconocida, que afecta fundamentalmente al sexo femenino y se caracteriza por hipergammaglobulinemia, presencia de autoanticuerpos circulantes, asociación con HLA, evidencia de hepatitis de la interfase en la biopsia y buena respuesta a terapia inmunosupresora²⁵.

La asociación genética más importante de la HAI es con los algunos antígenos HLA de clase II, región localizada en el brazo corto del cromosoma 6²⁶, en concreto con el HLA DR3 (DRB1*0301) y DR4 (DRB1*0401), que confieren susceptibilidad a la HAI tipo 1 en Europa y Norte América y su presencia forma parte del score diagnóstico de la enfermedad. Por otra parte, la HAI tipo 2 está más asociada con el HLA DR 3 y DR 7 (DRB1*0701)^{27,28}. En un estudio reciente del grupo danés de HAI se identificó el HLA DR3 como el principal modificador genético de la severidad de la enfermedad y la presencia de fibrosis al diagnóstico²⁹.

En el primer GWAs de HAI, realizado en 2014, se confirmaron las asociaciones con HLA de clase II antes mencionadas, identificadas en estudios de genes candidatos, y se identificó una variante del gen SH2B3 como el primer factor de riesgo genético (no HLA) para el desarrollo de HAI tipo 1³⁰.

Colangitis biliar primaria

La colangitis biliar primaria (CBP) es un trastorno colestásico crónico, que afecta primordialmente a mujeres, y puede presentarse con astenia, ictericia o prurito, aunque la mayor parte de los pacientes se diagnostican en fase asintomática. Los anticuerpos antimitocondriales (AMA) son característicos de la enfermedad y están presentes en el 90% de los pacientes³¹.

Un GWAs realizado en 2009 con 2.072 individuos norteamericanos (536 afectados de CBP y 1.536 controles) puso de manifiesto una fuerte asociación de la enfermedad con el HLA-DQB1, y algo menor con dos polimorfismos en el locus IL-12A, lo que sugiere que la IL-12 es relevante en la patofisiología de la CBP³². Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente en una cohorte italiana, además de identificar asociación con el IRF5-TNPO3, presente también en otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico³³.

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una hepatopatía crónica caracterizada por inflamación y fibrosis tanto de conductos biliares intrahepáticos como extrahepáticos, que produce estenosis multifocales. Hasta un 80% de los pacientes presentan una enfermedad inflamatoria intestinal concomitante, fundamentalmente colitis ulcerosa³¹.

Un GWAs realizado en 2010 con una cohorte noruega, y posteriormente validado en individuos europeos, demostró una asociación fuerte con variantes cercanas al HLA-B, que ha sido recientemente confirmado, además de identificar cuatro nuevos loci de riesgo. En este mismo estudio se ha sugerido que la correlación

genética entre CEP y colitis ulcerosa es significativamente mayor que entre la CEP y la enfermedad de Crohn^{34,35}.

Hepatitis Crónica C

La infección por el virus de la Hepatitis C es una de las principales causas de enfermedad crónica hepática en el mundo, se estima que hay 180 millones de individuos en el mundo con Hepatitis Crónica C (HCC). Las consecuencias de la misma pueden variar desde mínimos cambios histológicos a fibrosis avanzada o cirrosis, con o sin carcinoma hepatocelular. En los últimos años se dispone de nuevos tratamientos antivirales de acción directa, con espectaculares tasas de respuesta y una baja tasa de efectos adversos³⁶.

En los primeros GWAs realizados en pacientes con HCC se puso de manifiesto la importancia del gen IL28B, y de los pacientes homocigóticos para el alelo C, lo que comportaba una mayor tasa de respuesta viral sostenida, en pacientes tratados con biterapia. Este hecho se ha confirmado en varias cohortes³⁷⁻³⁹.

En un estudio de 2010 se genotiparon 1.008 individuos procedentes de seis cohortes con marcadores del virus, algunos con aclaramiento espontáneo (n=388) y otros con infección persistente (n=620), mostrando como el polimorfismo CC de la IL28B se relacionaba con el aclaramiento espontáneo del virus, tanto en pacientes europeos como de ancestros africanos⁴⁰.

Desde el punto de vista clínico, en el año 2012, se recogía su determinación en el Informe de Utilidad Terapéutica emitido por el Ministerio de Sanidad para el tratamiento con triple terapia con los nuevos inhibidores de proteasa⁴¹. En pacientes mono infectados naïve, con grado de fibrosis F2, se recomendaba tratar con la triple terapia a los pacientes con genotipo TT o CT; indicando la biterapia en los CC, por su alta tasa de respuesta.

Aunque las anteriores recomendaciones han quedado obsoletas con la llegada de los antivirales de acción directa, en el último documento de consenso sobre virus de la Hepatitis C publicado por la Asociación Española para el Estudio del Hígado⁴² se recomienda determinar el genotipo de la IL28B en casos de Hepatitis C Aguda, como uno de los predictores de eliminación espontánea del virus y que guiaría en la decisión de indicar tratamiento antiviral.

Por otra parte, en otro GWAs realizado en 308 pacientes, se detectaron variantes funcionales del gen ITPA como protectoras contra la anemia hemolítica inducida por ribavirina y una menor necesidad de ajuste de dosis del fármaco⁴³.

Hepatitis Crónica B

Se estima que entre 350-400 millones de personas son portadoras del antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (VHB). La aparición de cirrosis a 5 años en pacientes no tratados con Hepatitis Crónica B (HCB) oscila entre el 8% y 20%, con una tasa de descompensación del 20%, cuya aparición confiere un mal pronóstico. La incidencia anual del CHC varía entre el 2% al 5%, cuando ya se ha establecido la cirrosis⁴⁴.

En un GWAs realizado en 2009 en una cohorte japonesa (786 individuos con HCB y 2.201 controles) se identificó una asociación significativa con variantes en la región del HLA-DPA1 y HLA-DPB1, que confieren protección frente a la infección crónica⁴⁵.

Otro análisis posterior realizado en población china detectó un polimorfismo en la región HLA-DR con una fuerte asociación con la ausencia de respuesta a la vacunación frente al VHB⁴⁶.

Hepatotoxicidad idiosincrásica

La hepatotoxicidad farmacológica es una de las enfermedades hepáticas de más difícil diagnóstico, fundamentalmente por la ausencia de biomarcadores específicos⁴⁷.

En los estudios GWAs realizados en grupos de casos se encontró asociación con alelos HLA para algunos fármacos, como la flucloxacilina, amoxicilina-clavulánico, ximelagatran, lapatinib o lumiracoxib⁴⁸⁻⁵³.

Un análisis más reciente en 878 casos de toxicidad por múltiples fármacos, excluyendo la flucloxacilina y la amoxicilina-clavulánico, puso de manifiesto una asociación significativa con el HLA-A*33:01, sobre todo con la terbinafina, fenofibrato y ticlopidina⁵⁴.

Actualmente, en práctica clínica, la identificación de factores genéticos tiene un valor muy limitado para identificar individuos susceptibles, y no se recomienda la determinación de estos alelos antes de iniciar el tratamiento farmacológico; a excepción quizás de la determinación del gen de la Polimerasa Gamma Mitochondrial (POLG) antes del tratamiento con ácido valproico en niños, ya que su mutación incrementa notablemente el riesgo de toxicidad hepática potencialmente grave, por este antiepiléptico⁵⁵. En general, la determinación de los alelos de riesgo de hepatotoxicidad no tiene valor predictivo positivo (para identificar sujetos susceptibles) pero en determinados supuestos (sujetos que toman dos fármacos con potencial hepatotóxico, uno de los cuales se asocia con un gen de riesgo) o para descartar hepatotoxicidad en caso de ausencia del alelo de riesgo, se ha sugerido su utilidad diagnóstica por su alto valor predictivo negativo⁵⁶.

Bibliografía

1. Krawczyk M, Müllenbach R, Weber SN, Zimmer V, Lammert F. Genome-wide association studies and genetic risk assessment of liver diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(12): 669-81.
2. Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Hpcidin. *Gastroenterology* 2015; 149(5): 1240-51.e4.
3. Trousseau A. Glycosurie, diabete sucre. *Clinique Med de l'Hotel de Paris* 1865; 2: 663-98.

4. Hanot V, Chauffard A. Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Rev Med* 1882; 2: 385-403.
5. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13(4): 399-408.
6. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53(1): 3-22.
7. Lomas DA, Hurst JR, Gooptu B. Update on alpha-1 antitrypsin deficiency: New therapies. *J Hepatol* 2016; 65(2): 413-24.
8. Stoller JK, Lacbawan FL, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
9. Fischer HP, Ortiz-Pallardó ME, Ko Y, Esch C, Zhou H. Chronic liver disease in heterozygous alpha1-antitrypsin deficiency PiZ. *J Hepatol* 2000; 33(6): 883-92.
10. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA* 2009; 302(10): 1076-83.
11. Liver EAfSo. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56(3): 671-85.
12. . <http://www.wilson-disease.med.ualberta.ca/database.asp> (accessed March 2017).
13. Ferenci P. Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(8): 726-33.
14. Roberts EA, Schilsky ML, (AASLD) AAfSoLD. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47(6): 2089-111.
15. (EASL) EAfSotL, (EASD) EAfSoD, (EASO) EAfSoO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6): 1388-402.
16. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40(12): 1461-5.
17. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53(6): 1883-94.
18. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(3): 325-34.
19. Shen JH, Li YL, Li D, Wang NN, Jing L, Huang YH. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis. *J Lipid Res* 2015; 56(1): 167-75.

20. Zhang L, You W, Zhang H, et al. PNPLA3 polymorphisms (rs738409) and non-alcoholic fatty liver disease risk and related phenotypes: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(5): 821-9.
21. Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease: a HuGE review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 9284.
22. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61(1): 75-81.
23. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61(2): 506-14.
24. Kahali B, Liu YL, Daly AK, Day CP, Anstee QM, Speliotes EK. TM6SF2: catch-22 in the fight against nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease? *Gastroenterology* 2015; 148(4): 679-84.
25. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63(4): 971-1004.
26. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25(6): 653-64.
27. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(5): 929-38.
28. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015. *J Hepatol* 2015; 62(1 Suppl): S100-11.
29. van Gerven NM, de Boer YS, Zwieters A, et al. HLA-DRB1*03:01 and HLA-DRB1*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1. *Genes Immun* 2015; 16(4): 247-52.
30. de Boer YS, van Gerven NM, Zwieters A, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 443-52.e5.
31. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51(2): 237-67.
32. Hirschfield GM, Liu X, Xu C, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med* 2009; 360(24): 2544-55.
33. Liu X, Invernizzi P, Lu Y, et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2010; 42(8): 658-60.
34. Karlsen TH, Franke A, Melum E, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2010; 138(3): 1102-11.
35. Ji SG, Juran BD, Mucha S, et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017; 49(2): 269-73.
36. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66(1): 153-94.
37. 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.
38. 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.
39. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 138(4): 1338-45, 45.e1-7.
40. 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.
41. Ministerio de Sanidad SSeI. Informe de utilidad terapéutica UT/V1/28022012. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. 2012.
42. AEEH, SEIMC. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C2017. <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/03/documento-consenso.pdf> (accessed Apr 2017).
43. Thompson AJ, Fellay J, Patel K, et al. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction. *Gastroenterology* 2010; 139(4): 1181-9.
44. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57(1): 167-85.
45. Kamatani Y, Watanapokayakit S, Ochi H, et al. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat Genet* 2009; 41(5): 591-5.
46. Pan L, Zhang L, Zhang W, et al. A genome-wide association study identifies polymorphisms in the HLA-DR region associated with non-response to hepatitis B vaccination in Chinese Han populations. *Hum Mol Genet* 2014; 23(8): 2210-9.
47. Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case Characterization, Clinical Features and Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci* 2016; 17(5).
48. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009; 41(7): 816-9.
49. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011; 141(1): 338-47.
50. Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, et al. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet* 2010; 42(8): 711-4.

51. Alfirevic A, Gonzalez-Galarza F, Bell C, et al. In silico analysis of HLA associations with drug-induced liver injury: use of a HLA-genotyped DNA archive from healthy volunteers. *Genome Med* 2012; 4(6): 51.
52. Schaid DJ, Spraggs CF, McDonnell SK, et al. Prospective validation of HLA-DRB1*07:01 allele carriage as a predictive risk factor for lapatinib-induced liver injury. *J Clin Oncol* 2014; 32(22): 2296-303.
53. Aithal G, Nicoletti P, Bjornsson E, et al. HLA-A*33:01 is strongly associated with drug-induced liver injury (DILI) due to terbinafine and several other unrelated compounds. *Hepatology* 2015; 65(1(Suppl)): 325A-6A.
54. Nicoletti P, Aithal GP, Bjornsson ES, et al. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology* 2017; 152(5): 1078-89.
55. Stewart JD, Horvath R, Baruffini E, et al. Polymerase γ gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. *Hepatology* 2010; 52(5): 1791-6.
56. Aithal GP. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice. *Liver Int* 2015; 35(7): 1801-8.