

# Biomarcadores imunológicos e sua rede de conexões em pacientes com carcinoma hepatocelular e cirrose hepática associada ao vírus da hepatite C

Lucy Ana Santos Fonseca<sup>1,2</sup>, Diego Alves Vieira<sup>1,2</sup>, Ismael Artur da Costa Rocha<sup>3</sup>, Ana Carolina Campi-Azevedo<sup>3</sup>, Rhaissa Carvalho Said Stancioli<sup>1</sup>, Isabela Gomes Ribeiro<sup>1</sup>, Osvaldo Flávio Melo Couto<sup>2</sup>, Rodrigo Dias Cambraia<sup>2</sup>, Olindo Assis Martins Filho<sup>3</sup>, Rosângela Teixeira<sup>1,2</sup>

1. Faculdade de Medicina da UFMG

2. Hospital das Clínicas da UFMG

3. Fundação Oswaldo Cruz/ Laboratório de Biomarcadores/ Instituto René Rachou, Belo Horizonte (MG)

**INTRODUÇÃO:** a carcinogênese associada ao vírus da hepatite C (HCV) é complexa e inclui fatores diretos (virais) e indiretos (imunes). A resposta virológica sustentada (RVS) reduz, mas não elimina o risco de carcinoma hepatocelular (CHC).

**OBJETIVOS:** analisar aspectos da imunologia de pacientes com CHC associado à cirrose secundária à hepatite C crônica, através da análise de mediadores imunes periféricos.

**MÉTODOS:** 62 adultos foram distribuídos em dois grupos: virêmicos (CHC-HCV, n=30) ou com RVS (CHC-RVS, n=32). Participantes saudáveis foram controles (CT). Parâmetros qualitativos e quantitativos (*Luminex Bio-Plex*) comparativos, correlações (Spearman), interações (*software Cytoscape Consortium 2.8*), *heat maps* e diagramas visuais de tipologia de mediadores solúveis periféricos (citocinas pró-inflamatórias, regulatórias, quimioquinas e fatores de crescimento) foram analisados por métodos estatísticos apropriados e área sob a curva ROC (AUC-ROC). Considerou-se p significativo <0,05. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG: CAAE 1830412.4.0000.514, aditivo CAAE 15732513.0.1001.5149

## RESULTADOS:

- Aumento significativo dos mediadores solúveis nos grupos CHC comparados ao CT.
- Menor quantificação de CCL3, CXCL10, IFN- $\gamma$ , IL-1Ra, IL-10 e VEGF no grupo CHC-RVS comparado ao CHC-HCV.
- CXCL10 e CCL3 apresentaram maior acurácia para caracterizar os grupos CHC (AUC-ROC: 0,77 e 0,73, respectivamente).
- Valores de CXCL10 e CCL3 menores que 38,6pg/mL e 1,3pg/mL (razão de verossimilhança de 3 e 15), respectivamente, qualificaram o grupo HCV-RVS.
- Correlações intensas da rede integrativa de mediadores foram observadas no CT, com significativa perda de conectividade no grupo CHC-HCV, com eixo no polo entre quimioquinas e citocinas pró-inflamatórias
- Recuperação discreta da conectividade no grupo CHC-RVS, com eixo desviado para citocinas reguladoras e fatores de crescimento.

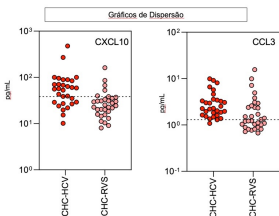


Figura 1 - Perfil das redes integrativas de mediadores solúveis nos três grupos de participantes: HCV, RVS comparados ao CT

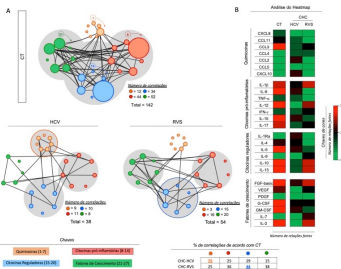


Figura 2 - Análise dos mediadores solúveis para determinar o desempenho dos dois grupos de participantes com CHC virêmicos (CHC-HCV) e não virêmicos (CHC-RVS)

## CONCLUSÕES:

- CXCL10 e CCL3 apresentam maior desempenho para caracterizar os grupos CHC.
- As redes integrativas de conexões entre mediadores solúveis apresentaram perfis muito distintos entre os grupos CHC-HCV e CHC-RVS.
- A maior rede de conexões no grupo CHC-RVS sugere o impacto da RVS na reconstituição imune, a despeito de permanecer menos robusta do que a observada no grupo CT.
- Estes resultados somam conhecimento sobre os distintos perfis de resposta imune em pacientes com CHC virêmicos ou com RVS, o que poderá ter implicações oncogênicas de importância clínica.

## REFERÊNCIAS

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, v. 69, n. 1, p. 182-236, Jul 2018. ISSN 0168-8278

SINGAL, A. G.; LIM, J. K.; KANWAL, F. AGA Clinical Practice Update on Interaction Between Oral Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Infection and Hepatocellular Carcinoma: Expert Review. *Gastroenterology*, v. 156, n. 8, p. 2149-2157, Jun 2019. ISSN 0016-5085

RINGELHAN, M. et al. The immunology of hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol*, v. 19, n. 3, p. 222-232, Mar 2018. ISSN 1529-2908

LLOVET, J. M. et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, v. 7, n. 1, p. 6, Jan 21 2017. ISSN 2056-676x

IRSHAD, M.; GUPTA, P.; IRSHAD, K. Molecular basis of hepatocellular carcinoma induced by hepatitis C virus infection. *World J Hepatol*, v. 9, n. 36, p. 1305-1314, Dec 28 2017. ISSN 1948-5182

DONNE, R.; LUJAMBIO, A. The liver cancer immune microenvironment: Therapeutic implications for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, v. 77, n. 5, p. 1773-1796, May 1 2023. ISSN 0270-9139

BRANDT, E. F. et al. Chemokine CXCL10 Modulates the Tumor Microenvironment of Fibrosis-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*, v. 23, n. 15, Jul 23 2022. ISSN 1422-0067

YANG, X. et al. Essential contribution of a chemokine, CCL3, and its receptor, CCR1, to hepatocellular carcinoma progression. *Int J Cancer*, v. 118, n. 8, p. 1869-176, Apr 15 2006. ISSN 0020-7136

## AGRADECIMENTOS:

Participantes da pesquisa, Fundação Oswaldo Cruz, IAG/HC/UFMG, instituições financiadoras