

# Fatores de risco na progressão do HCV: impacto do perfil genotípico da glicoproteína P e da bomba exportadora de sais biliares em pacientes crônicos

Leticia Bomfim Campos<sup>1\*</sup>; Nathália Alves Araújo de Almeida<sup>2</sup>; Marcia Amendola Pires<sup>2</sup>; Carlos Eduardo Brandão Mello<sup>2</sup>; Livia Melo Villar<sup>3</sup>; José Júnior França de Barros<sup>3</sup>; Vanessa Salette de Paula<sup>1</sup>

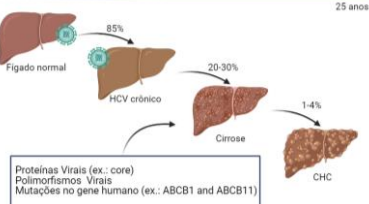
1 Laboratório de Virologia e Parasitologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz  
 2 Ambulatório de Doenças do Fígado, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO  
 3 Laboratório de Hepatites Virais, Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz

E-mail\*: leticia\_bonfim1998@hotmail.com

**Palavras-chave:** Hepatite C, ABCB1 e ABCB11, fatores genéticos, mutações, resistência a medicamentos.

## Introdução

Diversos fatores são associados à suscetibilidade à infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) e progressão clínica para cirrose e carcinoma hepatocelular.



**Figura 1.** Representação esquemática da história natural da infecção pelo HCV e fatores virais e do hospedeiro que podem contribuir para a gravidade dos danos hepáticos. Adaptado de <https://www.hepatitis.uw.edu>

As mutações C1236T (p.Gli412Gli), G2677T (p.Ala893Ser) e C3435T (p.Iso1145Iso) no gene ABCB1 que sintetiza a bomba de efluxo de drogas (glicoproteína P) são associadas a concentração plasmática e eficácia dos antivirais de ação direta (DAAs). A mutação T1331C (p.Val444Ala) no gene ABCB11 que codifica a bomba exportadora de sais biliares, responsável por garantir o fluxo normal da bile, está associada à colestase e alterações nos níveis de bilirrubina após terapia antiviral.

Estudos têm demonstrado uma elevação nos níveis séricos de enzimas associadas a lesões no fígado em pacientes com COVID-19 grave, podendo a infecção pelo SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) ser um fator de risco para piora do HCV.

## Objetivo

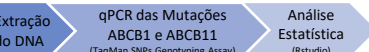
Investigar o perfil dos genes ABCB1 e ABCB11 avaliando a frequência e correlação dos polimorfismos genéticos C1236T, G2677T, C3435T e T1331C com as características clínico-epidemiológicas de pacientes crônicos com HCV e o desenvolvimento de COVID-19 grave.

## Materiais e Métodos

Estudo observacional e longitudinal realizado no Laboratório de Virologia e Parasitologia Molecular (IOC/Fiocruz) em colaboração com o Ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrée Guinle (UNIRIO)

(CAAE 30468620.5.0000.5248 número de aprovação 4.237.195)

Foram incluídas 241 amostras de soro de pacientes com HCV crônicos.



**Figura 2.** Fluxograma dos experimentos e processamento dos dados. O DNA foi extraído usando um kit comercial. Este material extraído foi utilizado na análise das mutações por qPCR utilizando kits comerciais. Os dados foram analisados estatisticamente.

## Conclusão

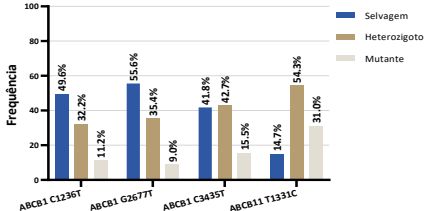
Neste estudo, as mutações nos genes ABCB1 e ABCB11 foram associadas a marcadores de dano hepático e a cirrose, estando relacionadas a um prognóstico clínico desfavorável da infecção pelo HCV. Todos os pacientes receberam DAAs e 99,3% atingiram a resposta virológica sustentada, mostrando que as mutações encontradas não interferiram na eficácia do tratamento.

## Resultados

A maioria dos pacientes (59,1%) apresentavam cirrose (fibrose F4), além de diabetes (28,4%) e esteatose (46,1%)

No gene ABCB1, a mutação mais frequente foi C3435T em 15,5% (TT), seguida da C1236T em 11,2% (TT) e 9,0% eram mutantes (TT) para G2677T. Quanto ao T1331C no gene ABCB11, 31,3% eram mutantes (CC).

### Frequência das Mutações



**Figura 3.** Frequência dos genótipos selvagem, mutante e heterozigoto encontrados nas mutações estudadas

A mutação 1236TT foi mais frequente no sexo masculino. As mutações 1236TT e 2677TT foram relacionadas a uma menor média de colesterol total. O 2677TT, 3435TT e 1236TT foram mais frequentes na população branca (autodeclarada). Indivíduos com a mutação 2677TT apresentaram menor nível de lipoproteína de alta densidade (HDL).

|                                | G2677T       |              |              | P valor |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------|
|                                | GG (n=129)   | GT (n=82)    | TT (n=21)    |         |
| <b>Cor (autodeclarado)</b>     |              |              |              | 0.03    |
| Branco                         | 42 (32.6%)   | 39 (47.6%)   | 12 (57.1%)   |         |
| Pardo                          | 39 (30.2%)   | 21 (25.6%)   | 1 (4.8%)     |         |
| Preto                          | 33 (25.6%)   | 10 (12.2%)   | 5 (23.8%)    |         |
| ND                             | 15 (11.6%)   | 12 (14.6%)   | 3 (14.3%)    |         |
| <b>Colesterol Total, mg/dL</b> | 166.7 ± 31.1 | 159.2 ± 30.4 | 139.1 ± 35.8 | 0.01    |
| <b>HDL, mg/dL</b>              | 57.0 ± 29.3  | 57.3 ± 62.1  | 42.0 ± 14.6  | 0.02    |
|                                | 3435C>T      |              |              | P valor |
|                                | CC (n=97)    | CT (n=99)    | TT (n=36)    |         |
| <b>Cor (autodeclarado)</b>     |              |              |              | 0.02    |
| Branco                         | 29 (29.9%)   | 46 (46.5%)   | 18 (50.0%)   |         |
| Pardo                          | 35 (36.2%)   | 23 (23.1%)   | 3 (8.3%)     |         |
| Preto                          | 22 (22.7%)   | 18 (18.2%)   | 8 (22.2%)    |         |
| ND                             | 11 (11.3%)   | 12 (12.1%)   | 7 (19.4%)    |         |
|                                | 1236C>T      |              |              | P valor |
|                                | CC (n=119)   | CT (n=91)    | TT (n=26)    |         |
| <b>Sexo</b>                    |              |              |              | 0.04    |
| Feminino                       | 67 (56.3%)   | 56 (61.5%)   | 9 (34.6%)    |         |
| Masculino                      | 48 (41.7%)   | 35 (38.5%)   | 17 (65.4%)   |         |
| <b>Cor (autodeclarado)</b>     |              |              |              | 0.01    |
| Branco                         | 36 (31.3%)   | 42 (46.2%)   | 15 (57.7%)   |         |
| Pardo                          | 37 (32.2%)   | 21 (23.1%)   | 3 (11.5%)    |         |
| Preto                          | 31 (27.0%)   | 13 (14.3%)   | 4 (15.4%)    |         |
| ND                             | 11 (9.5%)    | 15 (16.5%)   | 4 (15.4%)    |         |
| <b>Colesterol total, mg/dL</b> | 165.9 ± 30.1 | 162.5 ± 30.0 | 137.1 ± 38.7 | 0.01    |

**Tabela 1.** Análise estatística das mutações no gene ABCB1 (2677G>T, 3435C>T e 1236C>T).

O polimorfismo 1331CC foi associado a maior nível de aspartato aminotransferase (AST) e maior presença em indivíduos cirróticos.

|                 | 1331T>C     |             |             | P valor |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|---------|
|                 | TT (n=34)   | TC (n=126)  | CC (n=72)   |         |
| <b>Cirrose</b>  |             |             |             | 0.04    |
| Sim             | 16 (47.1%)  | 72 (57.1%)  | 49 (68.1%)  |         |
| Não             | 18 (52.9%)  | 54 (42.9%)  | 23 (31.9%)  |         |
| <b>AST, U/L</b> | 59.6 ± 32.6 | 54.8 ± 37.8 | 77.9 ± 68.1 | 0.04    |

**Tabela 2.** Análise estatística da mutação 1331T>C no gene ABCB11.

Neste grupo de estudo, 11 pacientes reportaram ter tido COVID-19 entre 2020 e 2023, sendo 5 (45%) casos graves da doença