



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^{1*}; Nathália Alves Araújo de Almeida²; Marcia Amendola Pires²; Carlos Eduardo Brandão Mello²; Livia Melo Villar³; José Júnior França de Barros³; Vanessa Salette de Paula¹

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.

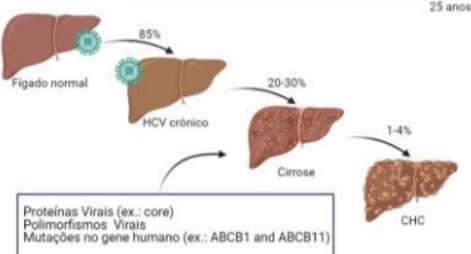


Figura 1. Representação esquemática da história natural da infecção pelo HCV e fatores virais e do hospedeiro que podem contribuir para a gravidade dos danos hepáticos. Adaptado de <https://www.hepatitis.uw.edu>

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.

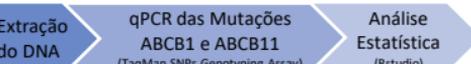


Figura 2. Fluxograma dos experimentos e processamento dos dados. O DNA foi extraído usando um kit comercial. Este material extraído foi utilizado na análise das mutações por qPCR utilizando kits comerciais. Os dados foram analisados estatisticamente.

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

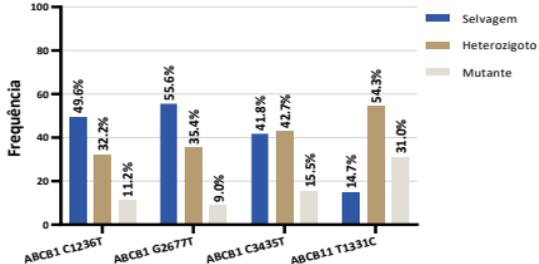


Figura 3. Frequência dos genótipos selvagem, mutante e heterozigoto encontrados nas mutações estudadas

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)	
Cor (autodeclarado)				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%)	
Colesterol Total, mg/dL	166.7 ± 31.1	159.2 ± 30.4	139.1 ± 35.8	0.01
HDL, mg/dL	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)	
Cor (autodeclarado)				0.02
Branco	29 (29.9%)	46 (46.5%)	18 (50.0%)	
Pardo	35 (32.2%)	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)	
Sexo				0.04
Feminino	67 (56.3%)	56 (61.5%)	9 (34.6%)	
Masculino	48 (41.7%)	35 (38.5%)	17 (65.4%)	
Cor (autodeclarado)				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%)	
Colesterol total, mg/dL	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)	
Cirrose				0.04
Sim	16 (47.1%)	72 (57.1%)	49 (68.1%)	
Não	18 (52.9%)	54 (42.9%)	23 (31.9%)	
AST, U/L	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