



Antes dos DAAs: análise de substituições R70Q e L/C91M na proteína core do HCV em pacientes cronicamente infectados que falharam ao IFN e/ou RBV

Leticia Bomfim Campos^{1*}; Nathália Alves Araújo de Almeida¹; Catarina Góis de Santana²; Evorah Nascimento Pereira Barbosa¹; Marco Aurelio Pereira Horta³; Márcia Amendola Pires²; Carlos Eduardo Brandão Mello²; Vanessa Salette de Paula¹ e José Júnior França de Barros¹

1 Laboratório de Virologia e Parasitologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz

2 Ambulatório de Doenças do Fígado, Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO

3 Plataforma de Nível de Biossegurança 3, Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz

E-mail*: leticia_bonfim1998@hotmail.com

Palavras-chave: HCV; R70Q/H e L/C91M; fatores de risco; subpopulações; pirosequenciamento.

Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) afeta cerca de 58 milhões de pessoas no mundo. Estima-se que 80% dos infectados cronicam, destes 15-20% desenvolvem cirrose e 1-4% carcinoma hepatocelular (CHC).

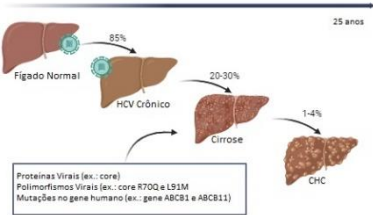


Figura 1: História natural da infecção pelo HCV.

Adaptado de <https://www.hepatitis.uw.edu>

Embora a terapia com antivirais de ação direta (DAAs) representem hoje uma cura para a hepatite C crônica, o uso da terapia convencional com peg-interferon (Peg-IFN) ou ribavirina (RBV) permanece amplamente difundido. As substituições R70Q/H e L/C91M na proteína core do HCV podem modular as respostas ao IFN e/ou RBV e estão associadas à cirrose, CHC, resistência insulínica e esteatose.

Proteína Core do HCV

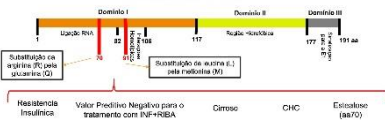


Figura 2: Representação esquemática da core do HCV evidenciando as substituições estudadas. Adaptado de Natasha et al., 2019.

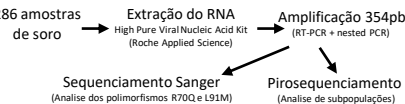
Objetivo

Avaliar as substituições R70Q/H e L/C91M, o perfil clínico-epidemiológico e fatores de risco de pacientes cronicamente infectados pelo HCV subgenótipos 1a e 1b (HCV-GT1a e HCV-GT1b) não respondedores à terapia com IFN e/ou RBV.

Materiais e Métodos

Estudo realizado no Laboratório de Virologia e Parasitologia Molecular (IOC/Fiocruz) em colaboração com o Ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrêe Guinle (UNIRIO) (CAAE 30468620.5.0000.5248 número de aprovação 4.237.195)

286 pacientes
 { 171 não respondedores ao INF e/ou RIBA
 { 115 não tratados (grupo controle)



Análises Estatísticas R Studio

Resultados



Article

Before Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Virus: Evaluation of Core Protein R70Q and L/C91M Substitutions in Chronically Infected Brazilian Patients Unresponsive to IFN and/or RBV

Leticia Bomfim Campos¹, Nathália Alves Araújo de Almeida¹, Catarina Góis de Santana², Evorah Nascimento Pereira Barbosa¹, Marco Aurelio Pereira Horta³, Márcia Amendola Pires², Carlos Eduardo Brandão Mello², Vanessa Salette de Paula¹ and José Júnior França de Barros¹*

A maioria dos pacientes era do sexo feminino (55,6%) com 60,7 ± 10,2 anos, 59,4% eram cirróticos e 2,1% tinham CHC. Além disso, 52,8% eram HCV-GT1a e 47,2% eram HCV-GT1b.

As contagens de leucócitos, os níveis de ALT e as relações ALT/AST foram significativamente (p<0,05) reduzidas nos indivíduos tratados, no entanto foi observado uma maior frequência de cirrose nos indivíduos tratados quando comparados aos não tratados (p<0,05).

	Tratados	Não Tratados	Valor p
Leocócitos, cel/mm ³	4,2 × 10 ³ ± 2,8 × 10 ³	5,3 × 10 ³ ± 3,6 × 10 ³	0,01
ALT, U/L	60,7 ± 43,4	67,9 ± 56,6	0,03
Relação ALT/AST	1,1 ± 0,5	1,8 ± 0,6	0,02
Graus de Fibrose			0,004
F1	10/15 (66,6%)	5/15 (33,4%)	
F2	19/23 (82,6%)	4/23 (19,4%)	
F3	42/78 (53,8%)	36/78 (46,2%)	
F4	101/170 (59,4%)	69/170 (40,6%)	

Tabela 1: Análise estatística entre os grupos tratados e não tratados

A substituição L91M foi a mais prevalente (19,7%), ocorrendo apenas no HCV-GT1b, seguido por R70Q/P (11,5%) e R70P (1,4%). Indivíduos com a substituição R70Q/P exibiram valores médios de AST, ALT e GGT mais altos, enquanto os indivíduos com a L91M apresentaram valores médios de GGT mais altos, no entanto não foi encontrada diferença estatística.

	aa70 (n = 24)	aa91 (n = 41)	aa70 e aa91 (n = 41)	Selvagem (n = 102)
AST, U/L	83,9 ± 95,2	55,95 ± 45,3	54,9 ± 34,5	60,83 ± 40,4
ALT, U/L	88,7 ± 95,7	58,7 ± 54,2	47,1 ± 32,3	60,6 ± 42,1
GGT, U/L	133,74 ± 167,6	164,3 ± 521,7	99,1 ± 104,6	109,82 ± 132,5

Tabela 2: Características bioquímicas dos grupos com mutação ou sem mutações.

A análise por pirosequenciamento da posição L91M revelou subpopulações mutantes em 43,75% das amostras classificadas como selvagens por Sanger

Conclusão

Este estudo destaca a importância das substituições R70Q/P e L91M na compreensão da história natural do HCV. Metodologias capazes de detectar e monitorar o surgimento de mutantes resistentes à terapia constituem ferramentas de prognóstico importantes para reduzir a probabilidade de progressão do HCV. Após o período de coleta de amostras, os pacientes receberam os DAAs com taxa de cura de 99,3%. Sendo assim, o amplo acesso à terapia com DAAs é importante para erradicar o HCV e deve ser abordada como estratégia de saúde pública para combater o HCV e suas complicações clínicas.

Apoio Financeiro:

