



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axă prioritară: Incluziune socială și combaterea sărăciei

Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlu: „Optimizare prevenției și tratamentului Hepatitelor cronice B și C prin creșterea competențelor personalului medical din România”

Contract: POCU 91/4/8/106781

## • CAPITOL 2. ETIOLOGIA HEPATITELOR VIRALE B și C

- Autor: **MONICA MUNTEAN**

### 2.2. VIRUSUL HEPATITIC C

Hepatita acută virală tip C (HCV) este principala hepatită posttransfuzională identificată din grupul non A, non B (NANB), caracterizată prin trăsături clinice specifice: infecție acută clinic manifestă rară și puțin severă (95% din infecții evoluează inaparent), tendință marcată la cronicizare (80-85% din cazuri), la acești pacienți, în medie, după 20-22 de ani producându-se o hepatită cronică persistentă (25% din cazuri) sau activă (75% din cazuri); dintre bolnavii cu hepatită cronică C, 10-20% vor dezvolta în timp ciroză hepatică, iar 1-5% carcinom hepatocelular (Grigorescu, Pascu, 1997, p 353).

Virusul hepatitic C (VHC) a fost descoperit de către Choo Q.L. (1988) și Houghton M. (1989) – de la laboratoarele Emeryville, California, în colaborare cu Bradley B. – de la CDC Atlanta, la cimpanzeii infectați cu ser provenit de la pacienți cu hepatită NANB. Era pentru prima dată în istoria virusologiei, când un virus a fost identificat prin genomul său (prin tehnici de clonare moleculară) și nu prin izolarea virusului în sine. Ulterior s-a obținut și antigenul VHC recombinant, utilizat în testele de depistare și confirmare a infecției cu VHC (Marincu, 2002, 103).

## ETIOLOGIE



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

VHC face parte din **familia Flaviviridae**, alături de flavivirusurile clasice (virusul febrei galbene, virusul Denga, virusul encefalitei japoneze) și pestivirusuri (virusuri ale animalelor); în cadrul familiei, constituie un **gen** aparte, **Hepacivirus**, diferind prin mai multe aspecte de flavivirusurile clasice.

Este un virus ARN, cu diametru de 50-60 nm. Ultrastructura VHC include nucleocapsida și anvelopa lipoproteică, care prezintă pe suprafața sa 2 proteine (E1 și E2), cu rol în fixarea virusului pe membrana hepatocitului și cu capacități antigenice (proteina E<sub>2</sub>); proteinele din structura anvelopei sunt foarte hidrofobe, facilitând atașarea betalipoproteinelor plasmatică pe suprafața anvelopei virale; se formează astfel un înveliș, care împiedicând accesul anticorpilor neutralizanți, favorizează persistența infecției.

Genomul viral este un ARN monocatenar, cu polaritate pozitivă, care nu conține oncogene și nu se integrează în genomul celulei gazdă. Are o lungime de 9,4 kb și prezintă două regiuni:

- regiunea structurală (situată în 5') – include gene codante pentru capsidă și anvelopă;
- regiunea nonstructurală (3') – include o serie de proteine funcționale implicate în replicarea genomului viral și genele NS2-NS5 (Caruntu, Benea, 2006, p 15).

Genomul are un singur cadru translațional de citire (ORF), care codează o proteină precursor, scindată apoi proteolitic în proteine structurale (proteinele *core*, proteinele E1 și E2), ce formează particula virală și proteine funcționale (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B), ce participă la replicarea virusului.

Proteinele NS codifică enzime sau factori ce catalizează și reglează replicarea VHC. Procesarea polipeptidelor NS este catalizată de 2 proteaze virale, metaloproteinaze NS2-NS3 zinc-dependente.

Proteina NS2 are o funcție neprecizată încă; de asemenea, nu există date publicate despre prezența anticorpilor NS2 în serul subiecților infectați (Marincu, 2002, p 19).

Proteina NS3 este formată din 2 fragmente: NS3A și NS3B, care reprezintă helicaza și ATP-aza *in vitro*. Este responsabilă de un puternic răspuns imun la subiecții infectați. Epitopul centrat pe aminoacidul 1250 este cel mai frecvent recunoscut de sistemul imun, în toate stadiile infecției VHC, la peste 90% din pacienți. Anticorpii anti NS3 apar rapid după momentul infectant, concomitent cu anticorpii anti capsidă, fiind cel mai precoce marker serologic al infecției. Astfel, antigenele NS3 reprezintă ținte importante pentru testele serologice.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proteina NS4 deține și ea 2 fragmente nonstructurale: NS4A și NS4B. Proteina NS4A are două funcții: cea de a forma un complex stabil cu NS3 (facilitând localizarea membrară a complexului NS3-NS4A la nivel endoplasmatic) și cea de co-factor pentru activitatea NS3 proteazică. Proteina NS4B are rol în hiperfosforilarea NS5A. Antigenele NS4 au o valoare controversată ca și utilizare a lor în testele screening, datorită variabilității lor genetice (cca 40% din serul subiecților infectați nu reacționează cu nici o secvență NS4) (Sa-Ngiamsuntorn, Wongkajornsilp, Phanthong, Borwornpinyo, Kitiyanant, 2016, 39).

Fosfoproteina NS5 este implicată în medierea rezistenței VHC la tratamentul cu Interferon. NS5A are rol reglator în procesul replicării virale, prin interacțiunea cu proteinele NS5B, care sunt polimeraze ARN ARN-dependente, ce catalizează replicarea ARN-VHC. Prevalența anticorpilor anti NS5 în serul subiecților infectați nu depășește 60%, aceștia fiind absenți în timpul seroconversiei (de obicei, apar mai devreme decât anticorpii anti capsidici sau anti NS3) (Marincu, 2002, p 19).

Genele virale sunt clasificate în codante și noncodante. Genele noncodante se găsesc la extremitatea 5' și 3'. La capătul 5' terminal al regiunii structurale s-a identificat o zonă noncodantă, formată din 324 nucleotide, care precede secvențele codante, această regiune fiind foarte bine conservată filogenetic, întrucât joacă rol important în replicarea VHC. De asemenea, această regiune este importantă ca suport al markerilor de diagnostic.

Genele codante sunt structurale (C, E1, E2, NS1) și funcționale (NS2-NS5), având următoarele funcții:

- gena C - codifică glicoproteina (gp) p21 nucleocapsidică;
- genele E1 și E2 - codifică gp de membrană și de anvelopă (p33,35,70); secvența nucleotidică a proteinelor de înveliș (E1 și E2) diferă de la un izolat la altul; la extremitatea 5' a secvenței E2/NS1 se găsește o regiune hipervariabilă (HV), unde se produc aproape 50 % dintre modificările secvențiale; această regiune HV este implicată în realizarea unei imunități protectoare, prin așa-numitele *mutante escape*, care duc în final la cronicizarea infecției;
- gena NS2 - codifică proteaza p23;
- gena NS3 - codifică proteaza și helicaza p70;
- gena NS4 - codifică proteinele p8 și p27;
- gena NS5 - codifică replicaza p58 și ARN-polimeraza ARN-dependantă;



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

- helicaza - intervine în replicarea genomului ARN, proces care are loc probabil în citoplasma celulei infectate și constă în transcrierea catenei pozitive a ARN-ului pe catena negativă, de pe care sunt transcrise catene noi pozitive, fără a se evidenția intermediari replicativi de tip ADN;
- porțiunea C terminală - interacționează cu membrana celulei gazdă (Kato, Abe, Mori, Ariumi, Dansako, 2009, p 77).

Una din caracteristicile esențiale ale VHC este marea *sa* variabilitate genomică, rezultat al mutațiilor apărute în timpul replicării virale; compararea secvenței nucleotidelor mai multor tulpini VHC a demonstrat existența unei heterogenități considerabile a genotipurilor, permițând clasificarea VHC în grupuri, subgrupuri, tipuri, subtipuri, izolate și *cvasispecii* (Patiño-Galindo, González-Candelas, 2017, p 104).

Astfel, în cursul infecției, la același individ, s-a demonstrat existența unei mixturi heterogene formată din tulpina de bază și mutații acesteia, denumite *cvasispecii*. *Cvasispeciile* diferă între ele la nivelul zonelor hipervariabile (HVR 1 și 2) ale genelor E2 (Grigorescu, Pascu, 1997, p 353).

Datorită ratei foarte mari de replicare a VHC, genomul viral are o variabilitate genetică foarte mare, cu o rată de substituție spontană de 102-103 nucleotide/situs/an, unele regiuni fiind mai variabile decât altele. Cele mai conservate (constante) regiuni ale VHC sunt considerate regiunea 5' noncodantă, regiunea carboxiterminală NS4B și regiunea *core*, în timp ce nivelul maxim de variabilitate este atins de regiunile anvelopei, NS2, NS4, NS5A, regiunea 3' noncodantă și regiunea epitopilor (Marincu, 2002, p 110).

Există mai multe clasificări ale VHC, toate fiind perfectibile:

- pe baza analizei secvențelor nucleotidelor regiunii 5' și NS5, Simmonds (1994) clasifică VHC în 6 genotipuri (grupuri majore 1-6), cu 12 subtipuri (a, b, c); tipul cuprinde toate tulpinile virale cu identitate genomică de cel puțin 65-75%, iar subtipul, toate tulpinile înrudite cu identitate genomică de cel puțin 85%.

- Okamoto (1993), pe baza primerilor capsidei, clasifică tulpinile în VI tipuri: I și II, în Europa, III și IV, în Orientul Mijlociu, V și VI, în America de Sud (Simmonds, 2004, p 3173).

Genotipurile au o distribuție geografică inegală, ele fiind în legătură cu expresia și evoluția infecției cronice: serotipul 1a și 1b apar în 60% din infecțiile VHC, serotipul 2 în 14% din cazuri, serotipul 3 în 25% din infecții, iar asocieri de serotipuri se întâlnesc în 4% din cazuri (Nouroz, Shaheen, Mujtaba, Noreen, 2015, p 291).



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

De asemenea, genotipurile se comportă diferit în relația cu organismul gazdă: genotipul 1b progresează mult mai rapid spre forme severe de hepatită cronică, ciroză și carcinom hepatocelular; genotipul 2 se pare că se asociază mai frecvent cu hepatite autoimune; genotipul 3 determină modificări ale constantelor biologice în peste 85% din cazuri, în timp ce, genotipul 1 și 2, numai în 40-50% (Assih, Ouattara, Diarra, Yonli, Compaore, 2018, p 807).

Semnificația biologică a variabilității genomice este deosebită:

- genotipul VHC este un factor predictiv independent al gravității și răspunsului la terapia cu IFN; genotipul 1b este asociat cu rate mari de cronicizare, cu HCC și de asemenea cu răspuns slab/moderat la tratamentul cu IFN, în timp ce genotipul 1a, 2a și 3a au o rată mai mare de răspuns la terapie.

- modificarea virulenței (genotipul 1b transmis posttransfuzional realizează nivele ridicate ale viremiei, fiind asociat riscului crescut de cronicizare și răspuns slab la terapia antivirală);

- eludarea răspunsului imun, prin mutantele “escape” (tulpini virale cu proteinele anvelopei modificate, care nu mai sunt recunoscute de anticorpii neutralizanți);

- persistența infecției;

- creșterea rezistenței față de antivirale;

- scăderea capacității protective a vaccinurilor (Rodrigo, Leung, Lloyd, Bull, Luciani, 2018, epub).

#### o **Bibliografie**

1. Grigorescu M, Pascu M: *Patogeneza hepatitei cronice C*. In: Grigorescu M, Pascu O (eds). *Tratat de gastroenterologie clinica*, Ed. Tehnica București, 1997, 353-359.
2. Marincu I: *Diagnosticul infecției cu virusul hepatitic C*. Ed. Mirton Timișoara 2002, 103-110.
3. Căruntu F, Benea L: *Acute hepatitis C virus infection: diagnosis, pathogenesis, treatment*. *J of Gastrointestinal and Liver Diseases* September 2006, 15(3).



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

4. Sa-Ngiamsuntorn K, Wongkajornsilp A, Phanthong P, Borwornpinyo S, Kitiyanant N et al: *A robust model of natural hepatitis C infection using hepatocyte-like cells derived from human induced pluripotent stem cells as a long-term host*. Virol J 2016; 13-59.
5. Patiño-Galindo JÁ, González-Candelas F: Comparative analysis of variation and selection in the HCV genome. Infect Genet Evol. 2017; 104-110.
6. Kato N, Abe K, Mori K, Ariumi Y, Dansako H, Ideka M: *Genetic variability and diversity of intracellular genome-length hepatitis C virus RNA in long-term cell culture*. Arch Virol 2009; 154(1):77-85.
7. Line Modin, Adam Arshad, Bryony Wilkes, Jennifer Benselin, Carla Lloyd, William L. Irving, Deirdre A. Kelly: *Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people*. Journal of Hepatology 2018, 137-9.
8. Simmonds P.: *Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus – 15 years on*. Journal of General Virology (2004), 85, 3173–3188.
9. Faisal Nouroz, Sidra Shaheen, Ghulam Mujtaba, Shumaila Noreen: *An overview on hepatitis C virus genotypes and its control*. Egyptian Journal of Medical Human Genetics 2015, 291-8.
10. Assih M, Ouattara AK, Diarra B, Yonli AT, Compaore TR et al: *Genetic diversity of hepatitis viruses in West-African countries from 1996 to 2018*. World J Hepatol. 2018; 10(11):807-821.
11. Rodrigo C, Leung P, Lloyd AR, Bull RA, Luciani F et al: *Genomic variability of within-host hepatitis C variants in acute infection*. J Viral Hepat 2018; doi: 10.1111/jvh.13051. [Epub ahead of print].