



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axa prioritară: Incluziune socială și combaterea sărăciei

Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

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

Contract: POCU 91/4/8/106781

### **Curs on-line – martie 2019**

- Autor: **MONICA MUNTEAN**

## **ETIOLOGIA HEPATITEI VIRALE D**

### **VIRUSUL HEPATITIC D**

În anul 1997, Rizzeto a descris un sistem antigen-anticorpi asociat infecției cu VHB, însă diferit de antigenele și anticorpii acestuia, pe care l-a denumit *sistemul antigenic delta*.

Antigenul delta (AgHD) suspectat inițial ca fiind o variantă antigenică a nucleocapsidei VHB, s-a dovedit a fi un virus defectiv, fără anvelopă (încapsidarea fiind realizată de AgHBs al VHB sau de către alte hepadnavirusuri), denumit virusul hepatitic D (VHD) (Sabau, 2002, p 293).

VHD este un virus cu formă sferică, diametrul de 36-41 nm, format dintr-o nucleocapsidă (miezul), cu diametrul de 19 nm și anvelopa lipoproteică exterioară, derivată din AgHBs (Rebedea, 2000, p 285).

Nucleocapsida virală conține genomul ARN și AgHD, care este învelit de AgHBs (cu rol esențial în asamblarea și propagarea virusului).

Antigenul delta este singura proteină codificată de ARN-VHD și se prezintă sub 2 forme: forma mică (short) – HDAG-S și forma lungă (long), mai mare – HDAG-L, cu greutate moleculară de 24 și respectiv 27kDa.

Cele două forme antigenice au funcții diferite: HDAG-S activează replicarea ARN-VHD și reprezintă forma dominantă a AgHD în faza acută a infecției VHD, în timp ce, HDAG-L



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

intervine în asamblarea virusului și cuplarea AgHBs, stopând replicarea virală. Prin inhibarea replicării virale se accelerează procesul de formarea noilor particule de VHD, situație întâlnită în special în faza cronică a infecției (Străin R, Străin M, 2004, p 460).

Genomul viral este reprezentat de un lanț circular monocatenar de ARN, cu polaritate negativă, ce conține 1700 nucleotide (cel mai mic genom viral din lumea animală).

La nivelul ARN-VHD s-a descris un domeniu distinct cu activitate riboenzimatică (ribozim), care include regiunile genomică și antigenomică, care au și capacitate de autoclivare și autoreglare, pe lângă funcția genetică. O altă funcție singulară a ribozimului antigenomic este cea catalitică, care permite ARN-VHD să catalizeze alte reacții, cum ar fi cea de formare a legăturilor peptidice (Străin R, Străin M, 2004, p 462).

Caracterul defectiv, genomul de dimensiuni mici și replicarea de tip rolling circle apropie VHD de viroidele și virusoidele satelite plantelor sau, fiind încadrat taxonomic în categoria *agenților subvirali* sau genul flotant *Deltaviridae* (Rizzetto, 2015, p 21576).

Sunt identificate până la ora actuală 3 genotipuri majore ale VHD (I, II, III), cu distribuție geografică diferită. Variația intergenotipică a secvențelor genomice este aproximată în jur de 40%, iar cea a secvențelor de aminoacizi ale AgHD, în jur de 35% (Wu, 2006, p 175).

Genotipul I are două subtipuri: IA, răspândit în Asia și IB, mai frecvent întâlnit în SUA, determină frecvent forme severe de boală, ciroză și carcinom hepatocelular (Rizzetto, 2016, p 135).

Genotipul II este răspândit în Japonia, Taiwan și produce forme mai ușoare de boală (Wu, 2006, p 175).

Genotipul III se întâlnește doar în nordul Americii de Sud, producând forme severe și fulminante de hepatită, probabil prin asocierea cu genotipul F al VHB, frecvent în acea zonă (Parana, Kay, Molinet, 2006, p 475).

Rezistența la condițiile mediului exterior și față de decontaminanți a VHD este similară cu cea a VHB.

*Replicarea VHD* se desfășoară autonom și independent de cea a VHB. După atașarea de un receptor specific, virionul pătrunde în hepatocit, iar genomul viral este transportat în nucleoplasmă, unde se găsește enzima necesară replicării. Studii recente au dovedit că VHD și VHB au cel puțin un pas comun de penetrare în hepatocit, pas care necesită prezența unei secvențe a proteinei pre-S1 a VHB (Alvarado-Mora, Locarnini, Rizzetto, Pinho, 2013, p 541).



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Replicarea necesită prezența ARN-polimerazei II celulare și se realizează printr-un mecanism caracteristic virusurilor plantelor, denumit “rolling circle”, într-un ciclu care se desfășoară în 3 faze:

- replicarea ARN-VHD într-un ARN multimeric antigenomic, care va fi ulterior clivat autocatalitic în ARN antigenomic circular monomeric;
- monomerii antigenomici sunt procesați într-un ARN circular antigenomic;
- ARN-ul antigenomic mic circular servește de tipar pentru replicarea ARN-ului genomic circular (Abbas, Afzal, 2013, p 668).

Un rol important în replicarea VHD îl are AgHD, care stimulează elongarea ARN-polimerazei, facilitând transcripția genomică (Alvarado-Mora, Locarnini, Rizzetto, Pinho, 2013, p 541).

## INTERACȚIUNEA VHD-VHB

VHD este considerat virus defectiv sau satelit VHB, deoarece nu formează înveliș propriu și nu se transmite în absența VHB (Rizzetto, 2015, p 21576).

Deși ARN-VHD se replică autonom, prezența VHB este necesară formării învelișului VHD, care recunoaște toate cele 3 componente ale AgHBs (peptidul major, mediu și mare), dar în proporții diferite de acelea ale VHB (Abbas, Afzal, 2013, p 668).

Tropismul VHD fiind dependent de caracteristicile învelișului, VHD și VHB au aceleași afinități tisulare; determinantele extrahepatice ale celor 2 virusuri însă diferă, datorită raportului diferit al componentelor învelișului VHB și VHD (de ex: VHD nu este prezent în pancreas sau în limfocitele bolnavilor cu AgHBs) (Lempp, Urban, 2017, p 172).

VHD inhibă replicarea VHB, prin mecanisme incomplet elucidate (cuplare indirectă sau directă a VHD prin intermediul factorilor de transcriere a informației genetice).

Asocierea VHD și VHB se realizează în două moduri:

- *coinfecție* a VHD cu VHB, cu evoluție paralelă bifazică (cu două vârfuri de citoliză) a hepatitei acute B și D, urmată obișnuit de vindecare, cu indicele de cronicizare fiind scăzut (5-10%);
- *suprainfecție* cu VHD a purtătorilor cronici de VHB; în faza acută se remarcă frecvența crescută a hepatitei fulminante (25% din cazuri), iar în infecția cronică, progresia spre boală cronică hepatică și ciroză poate ajunge la 70% din cazuri (Fiedler, Roggendorf, 2006, p 187).

○ **Bibliografie**

1. Monica Sabău: *Hepatitele virale*. In: *Tratat de epidemiologia bolilor transmisibile*. Ed. Polirom Iași 2002, 293.
2. Rebedea Ileana: *Hepatita acută virală tip D*. In: Ileana Rebedea (ed): *Boli Infecțioase*, Ed. Medicală 2000, 284-7.
3. Străin R, Străin M: *Hepatita cronică virală D*. In: Grigorescu M (ed): *Tratat de hepatologie*, Ed. Medicală Națională 2004, 458-66.
4. Rizzetto M.: *Hepatitis D virus: Introduction and Epidemiology*. Cold Spring Harb Perspect Med 2015, 5(7): 21576.
5. Wu JC: *Functional and clinical significance of hepatitis D virus genotype II infection*. Curr Top Microbiol Immunol 2006; 307:173-86.
6. Rizzetto M.: *The adventure of delta*. Liver Int, 2016, Suppl 1:135-40.
7. Parana R, Kay A, Molinet F et al: *HDV genotypes in the Western Brazilian Amazon region: A preliminary report*. Am J Trop Med Hyg 2006 Sep; 75(3):475-9.
8. Alvarado-Mora MV, Locarnini S, Rizzetto M, Pinho JR: *An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment*. Antivir Ther 2013, 541-8.
9. Abbas Z, Afzal R: *Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review*. World J Hepatol 2013, 5(12):666-75.
10. Lempp FA, Urban S: *Hepatitis Delta virus: Replication strategy and upcoming therapeutic options for a neglected human pathogen*. Viruses 2017, 9(7): E172.
11. Fiedler M, Roggendorf M: *Immunology of HDV infection*. Curr Top Microbiol Immunol 2006; 307:187-209.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020