



Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axa prioritară: Incluziunea social 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

SA 1.3 Modul on-line pentru asistentii medicali

Septembrie 2019

- **ETIOLOGIA HEPATITELOR VIRALE B ȘI C**

- Autor: **VIOLETA TINCUȚA BRICIU**

1. Virusul hepatitic B (VHB)

- cel mai mic virus ADN cu anvelopă cunoscut.
- familia *Hepatnaviridae*.
- Trei tipuri de particule virale vizibile în microscopie electronică în serul pacienților infectați:
 - Particulele infecțioase sferice (particule Dane): virionii VHB (diametru de 42 nm)
 - Particule sferice și filamentoase sub-virale, non-infecțioase, care nu conțin acid nucleic viral ci doar proteine de suprafața ale VHB.

Ultrastructura VHB

- Virionul conține:
 - anvelopa exterioară lipoproteică dublu stratificată, reprezentată de Atg HBs (surface antigen)
 - Atg HBs apare primul în sângele pacienților după infecție, în decurs de 2-12 săptămâni de la contactul infectant.
 - o regiune centrală (core) care conține Ag HBc, Ag HBe, enzimele virale și ADN-ul viral:
 - AgHBc pătrunde în hepatocit și nu apare liber în sânge.



- AgHBe, derivă din AgHBc, un marker al replicării virale și promovează persistența virală.
 - Proteina X promovează transcrierea virală și oncogeneza.
 - ADN-polimeraza: enzimă multifuncțională cu rol de reverstranscriptază.
 - Genomul viral (ADN-VHB): un lanț dublu catenar incomplet, asimetric.
- Genomul viral (ADN-VHB)
 - gena C controlează sinteza AgHBc
 - segmentul pre-C codifică sinteza AgHBe.
 - gena S codifică sinteza AgHBs, sinteza de proteine virale cu rol în fixarea pe hepatocite.
 - Gena P codifică ADN-polimeraza virală.
 - Gena X codifică proteina X.
 - AND-ul circular covalent închis (cccDNA):
 - microcromozom care se integrează în nucleul hepatocitelor infectate
 - o matriță pentru transcrierea VHB în nucleul hepatocotelor infectate
 - nu este detectabil în serul pacienților
 - permite întreținerea infecției cronice cu VHB.

Genotipurile VHB

- Până în prezent au fost descrise 10 genotipuri (A-H și ulterior I-J, recombinate din genotipul C), cu 40 subgenotipuri.
- În Europa predomină genotipurile A și D.
- Rata mutațiilor genomice ale VHB este ridicată
 - virusurile mutante pot infecta de la început pacientul sau pot să apară pe parcursul unei infecții persistente cu virus sălbatic.

2. Virusul hepatitic C (VHC)

- primul agent infecțios descoperit prin tehnici de biologie moleculară (anul 1989).
- virus încapsulat, cu ARN monocatenar,
- face parte din familia Flaviviridae, genul *Hepacivirus*.



Ultrastructura VHC

- anvelopa glicoproteică care prezintă pe suprafața sa două proteine (E1, E2) cu rol în atașarea virusului pe membrana hepatocitului și capacități antigenice.
- nucleocapsida conține:
 - Ag VHCc
 - genomul viral:
 - un ARN monocatenar, cu polaritate pozitivă,
 - nu conține oncogene
 - nu se integrează în genomul celulei gazdă.
 - Are o lungime de 9,4 kb
 - prezintă două regiuni:
 - regiunea structurală C, E1, E2, NS1,
 - gene codante pentru capsidă și anvelopă;
 - regiunea nonstructurală (NS), genele NS2-NS5:
 - codifică enzime sau co-factori ce catalizează și reglează replicarea VHC
 - sunt ținte terapeutice pentru terapia antivirală directă

Clasificarea VHC

- VHC se clasifică pe baza analizelor genomului viral în:
 - grupuri,
 - subgrupuri,
 - tipuri (tulpini virale cu identitate genomică $\geq 65-75\%$),
 - subtipuri (tulpini înrudite cu identitate genomică $\geq 85\%$),
 - izolate și cvasispecii (variabilitate genetică $<10\%$).
- Clasificarea Simmonds (2005):
 - Pe baza secvențierii nucleotidelor din regiunea 5' și NS5
 - 6 genotipuri (majore 1-6) și 18 subtipuri (a, b, c)
- Într-un studiu care a analizat aproximativ 1300 secvențe genomice s-a arătat prezența a 7 genotipuri diferite și 67 subtipuri VHC.
- Genotipurile au distribuție geografică inegală:



- Genotipurile 1, 2, 4 și 5 se descriu în Africa Sub-Sahariană,
- genotipurile 3 și 6 sunt descrise în Asia de Sud Est.
- genotipul 7 a fost descris la pacienți din Africa Centrală
- diferențe în modalitatea de transmitere, persistența VHC, evoluția infecției cronice, interacțiunea cu sistemul imun sau răspunsul la terapia antivirală.
- Studiile genetice vor duce probabil la descrierea de noi genotipuri în viitor.

Genotipurile VHC în România

- genotipul 1b este prezent la 99,6% din pacienții infectați VHC
- Genotipul 1b se caracterizează prin:
 - transmitere posttransfuzională,
 - persistența VHC în 92% din cazuri după infecția acută,
 - progresie rapidă spre forme severe de boală cronică hepatică,
 - răspuns slab/moderat la terapia cu interferon
 - răspuns bun la terapia cu antivirale cu acțiune directă.
- Un studiu efectuat în anul 2016 în România la utilizatorii de droguri intravenoase a arătat:
 - o proporție importantă a genotipurilor non 1b, respective 54,8%.
 - Genotipul 1a (24%), genotipul 3a (14,4%) și genotipul 4 (7,7%).

Referințe

- Levero et al., HBV cure: why, how, when? *Curr Opin Virol.* 2016 Jun;18:135-43.
- Manuc et al., New Epidemiologic Data Regarding Hepatitis C Virus Infection in Romania. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017 Dec;26(4):381-386.
- Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015; 64: 1972-84.
- Ruta et al., HCV non-1b genotypes in injecting drug users from Romania. *J Infect Dev Ctries.* 2016 May 31;10(5):523-7.
- Simmonds et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2005 Oct;42(4):962-73.
- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes : Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014 ;59:318-27