

# Caracterización molecular de la región NS5b del virus de la Hepatitis C en un grupo de pacientes cubanos

Marialys Linares Barrios, Licel Rodríguez Lay, Lissette Pérez Santos, Dayesi López

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"

## Introducción

El Virus de la Hepatitis C (VHC) es el agente etiológico causante de la Hepatitis C, enfermedad infecciosa que afecta entre 130 y 170 millones de personas (3%) a nivel global. La infección por el VHC constituye la primera causa de trasplante hepático en el mundo. Cuba es un área de baja prevalencia de la infección con VHC en la población general y en donantes de sangre. Sin embargo, es más alta en los grupos de riesgo como pacientes hemofílicos, pacientes con enfermedades onco-hematológicas y pacientes en tratamiento de hemodiálisis. En nuestro país, la caracterización genética teniendo como blanco la región 5' no codificante y la región que codifica para la proteína de la cápside fue previamente reportada, aportando valiosa información acerca del virus circulante, patrones de mutación e historia genética. Sin embargo, no existe información relacionada con la diversidad genética del VHC basándose en la caracterización de la región NS5B (en especial en el subdominio palma), y la presencia de mutaciones y la barrera genética de resistencia relacionada con el tratamiento con IFN-RBV o los inhibidores de la polimerasa en la era de los antivirales de acción directa. **Objetivos.** 1. Identificar los genotipos del VHC y su relación genética con otras cepas a nivel mundial. 2. Determinar las mutaciones de la región NS5B del VHC asociadas con el tratamiento.

**Palabras claves:** VHC, genotipos, Cuba

## Resultados

**Tabla 1:** Distribución genotípica del VHC en pacientes mono-infectados y co-infectados con el VIH.

Características	N	%	Genotipo
Pacientes Mono- infectados	7	26.9	1b
Pacientes Co-infectados con VIH	19	73.1	
Total	26	100	

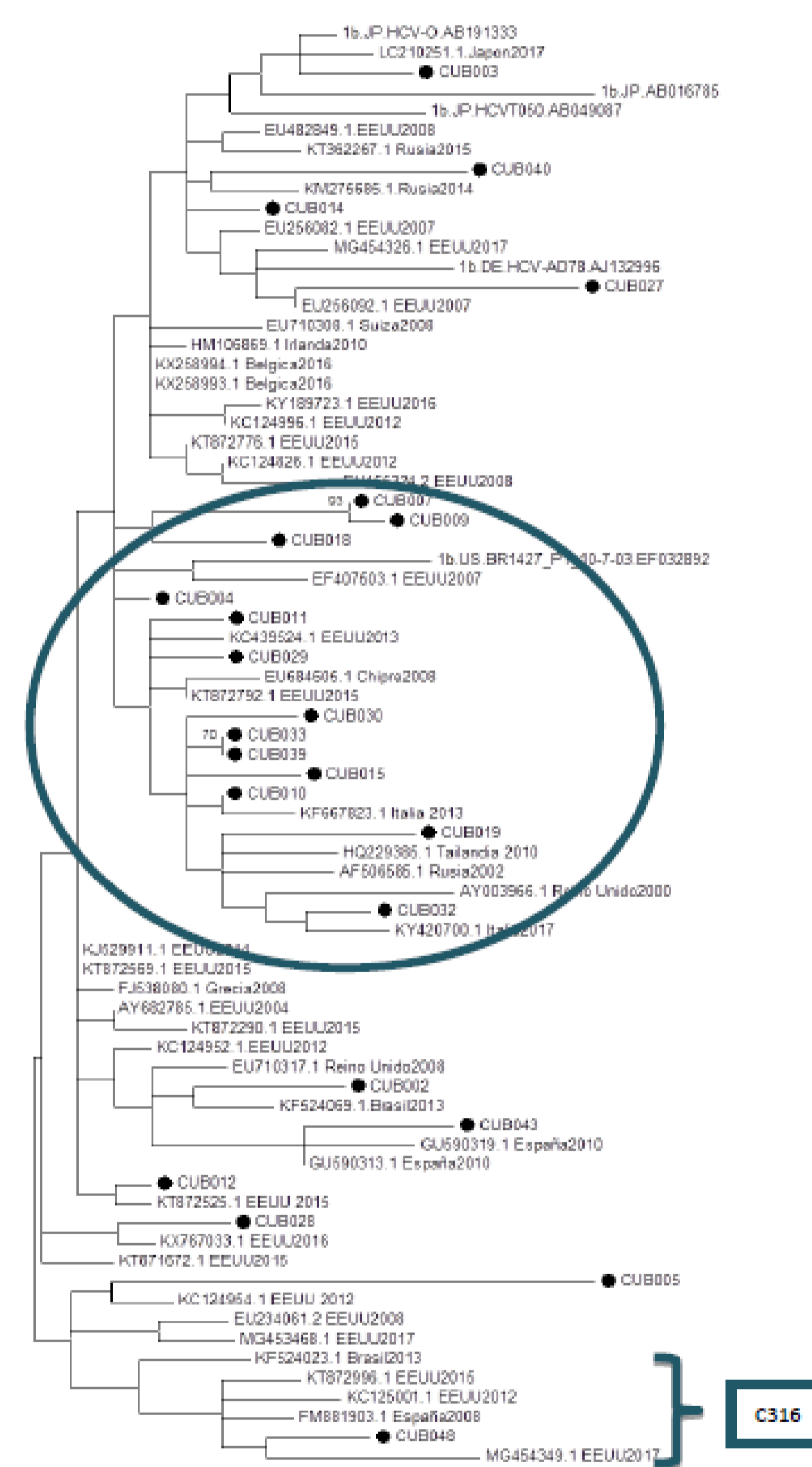
Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia en Hepatitis Virales, IPK, 2017-2018

**Tabla 2:** Prevalencia de mutaciones asociadas con diferentes tipos de tratamientos dentro del gen NS5B.

Sustituciones :		Subgenotipo 1b N=23		
		No.	%	
Susceptibilidad a la terapia con RBV.	D244N	0	0	
	D244S	0	0	
	S326G	0	0	
	Q309R	3	13.1	
	Q309K	0	0	
Posible resistencia al INF/RBV	D310N	0	0	
	T329P	1	4.3	
Resistencia a los nuevos inhibidores de NS5B (AAD)	AN (Sofosbuvir, SOF)	S282T	0	0
		V321I	0	0
	NAN (Dasabuvir, DSV)	C316N	1	4.3
		C316H	0	0
		C316Y	0	0
		L320F	0	0
		L320I	0	0
Total		5	21.7	

## Materiales y Métodos

El universo estuvo conformado por todas las muestras que tuvieron indicación de determinar el genotipo del VHC infectante y que tuvieron carga viral al VHC mayor o igual a  $1 \times 10^3$  UI/mL que fueron recibidas en el Laboratorio de Referencia Nacional en Hepatitis Virales (LNRHV) en el periodo correspondiente a Marzo 2017 a Marzo de 2018. Los métodos empleados para cumplir con los objetivos propuestos fueron extracción de ARN, Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) para caracterizar la región NS5B del VHC, purificación del producto de RCP, secuenciación nucleotídica y análisis filogenético.



**Figura 1.** Análisis filogenético de 23 secuencias de un fragmento de la región NS5B obtenida de muestras de pacientes cubanos con infección por el VHC (círculos negros). Se incluyeron las secuencias prototipos del genotipo 1b VHC identificadas por genotipo/ subtipo, localización, nombre de la cepa y número de acceso y las secuencias obtenidas por BLAST que se identificaron por número de acceso, país y fecha de envío. El árbol fue construido utilizando el método de Máxima Verosimilitud y el modelo de parámetro Kimura 2. Valores en los nodos indican re muestreo sobre 1000 réplicas. Solo los valores por encima de 70% son mostrados.

## Conclusiones

- Este primer acercamiento a la caracterización de un fragmento de la región NS5B confirma que el genotipo 1b es el predominante en Cuba.
- Las secuencias de VHC cubanas muestran alta similitud con aislamientos de EU, Europa, Brasil y Asia.
- Se identifican mutaciones en la región NS5B asociadas con la susceptibilidad y la resistencia al INF y la RBV en las secuencias estudiadas, que es el único tratamiento disponible en Cuba, así como, una mutación basal asociada al tratamiento con los AAD.
- La presencia de sustituciones bien conocidas tanto al IFN RBV como a los nuevos AAD permiten ofrecer opciones de tratamiento eficaces para nuestros pacientes.