

PREVALÊNCIA DOS POLIMORFISMOS RELACIONADOS AO GENE *IL-28B*

NA POPULAÇÃO DE JOINVILLE E SUA RELAÇÃO COM A RESPOSTA AO TRATAMENTO NOS PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C

Defesa:

Joinville, 23 de outubro de 2012

Membros da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Mauro de Souza Leite Pinho – Orientador

Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França – Co-orientador

Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello (UNIRIO)

Prof. Dr. Edson Sydney de Campos (UNIVILLE)

Resumo:

A hepatite C (HCV) representa um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Apesar de novas drogas, como boceprevir e telaprevir já estarem disponíveis, o tratamento ainda baseia-se em interferon peguillado (PegINF) associado a ribavirina (RBV). Sabe-se, porém que o tratamento promove apenas 50% de resposta virológica sustentada (RVS) em portadores de HCV genótipo 1. Fatores relacionados ao vírus e ao hospedeiro contribuem para esta resposta insatisfatória. Em 2009, através de ampla investigação do genoma humano (*GWAS*) polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) localizados próximo ao *gene IL28B*, foram identificados e relacionados a resposta ao tratamento. Dois polimorfismos - *rs12979860* e *rs8099917* - e seus respectivos alelos - *C* e *T* - foram observados em forte associação com RVS. Objetivos: Identificar a prevalência das variantes genóticas decorrentes do polimorfismo *rs12979860* (*C/T*) e *rs8099917* (*T/G*) na população de Joinville (SC). Identificar a frequência destes polimorfismos em portadores de hepatite C e a relação com a resposta ao tratamento. Metodologia: Amostras de 199 indivíduos procedentes do HEMOSC (Joinville/SC) e 145 pacientes submetidos a tratamento, genótipo 1, e procedentes de 6 centros brasileiros foram avaliados. A genotipagem em 277 amostras (198-controles/79-HCV) consistiu em amplificação do segmento gênico via Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), seguidos de RFLP (Polimorfismos de Comprimentos de Fragmentos de Restrição). Os *amplicons* obtidos foram separados via eletroforese em gel de agarose e visualizados sob luz ultravioleta. Em 66 amostras (HCV) a metodologia empregada para análise dos polimorfismos foi o sequenciamento DYEnamic™ ET Dye Terminator Cycle Sequencing for

MegaBACE (Amersham Pharmacia Biotech®). Resultados: A distribuição alélica e genotípica dos polimorfismos *rs12979860* e *rs8099917* mostrou diferença significativa entre grupo controle e portadores de HCV com maior proporção dos genótipos favoráveis *CC* e *TT* no grupo controle ($p=0,037$ e $p=0,046$, respectivamente) e *TT* e *GG* no grupo HCV ($p=0,0009$ e $p=0,0001$). RVS foi observada em 39% dos pacientes. O polimorfismo *rs12979860* e seu genótipo *CC* foi associado à RVS (45% vrs. 21%, $p=0,02$). Não houve relação significativa para o polimorfismo *rs8099917* e a resposta ao tratamento, mas portadores do alelo *T* apresentaram maiores taxas de RVS ($p=0,024$). Conclusões: Os polimorfismos *rs12979860* e *rs8099917* e seus respectivos alelos *C* e *T*, respectivamente apresentaram maior frequência no grupo controle. Este achado possivelmente confere efeito protetor à infecção ao HCV. O polimorfismo *rs12979860* e seu genótipo *CC* apresentou relação significativa com a resposta ao tratamento.

Palavras-Chave:

Hepatite C, *IL28B*, Polimorfismos de Nucleotídeo Único, Resposta Viroológica Sustentada (RVS)