

### 3. Análisis de variantes genéticas del Virus de la Hepatitis B relacionadas con escape inmune, resistencia a antivirales y riesgo de carcinoma hepatocelular, en aislados de individuos de comunidades indígenas en Colombia

Diana Carolina di Filippo-Villa<sup>1</sup>, Carlos Alberto Rojas-Arbelaez<sup>2</sup>,  
María Cristina Navas<sup>1</sup>

#### PROPUESTA DOCTORAL DERIVADA DEL PROYECTO MACRO

Caracterización molecular y factores asociados a la infección por el Virus de la Hepatitis B en población indígena de Colombia: un estudio de casos y controles; Financiado por: Convocatoria Para Proyectos De Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud 777-2017.

#### INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un importante problema de salud pública en el mundo. Cerca de 257 millones de personas están crónicamente infectados y se registran más de 1 millón de muertes al año por complicaciones como cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Debido a la ausencia de actividad correctora de la retrotranscriptasa viral, durante la replicación del genoma se generan variantes genéticas del virus. Estas variantes genéticas incluyen genotipos, subgenotipos, cuasiespecies, y mutaciones en regiones del genoma viral como pres/S, retro-transcriptasa y BCP/precore/core, que han sido asociadas al fracaso en la inmunoprofilaxis, resistencia al tratamiento antiviral y aumento en el riesgo de carcinoma hepatocelular, respectivamente.

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las poblaciones indígenas han sido de particular interés dada la alta prevalencia de la infección. Este es el caso de algunas poblaciones indígenas de Colombia, donde antes de la implementación de la vacuna con-

tra el VHB, la prevalencia de anti-HBc era del 5% a 93% y para el HBsAg de 0 a 53%. Un último estudio realizado en el año 2011 en población indígena del departamento de Amazonas, reportó una prevalencia de anti-HBc de 3.6% y HBsAg de 0.5% en niños menores de 11 años, y en las madres una prevalencia de anti-HBc de 30.9% y HBsAg de 9%. Este resultado además de revelar el gran impacto que ha tenido los programas de vacunación en menores de edad, también demostró que la frecuencia de infección por el VHB en población indígena adulta sigue siendo importante.

Por razones, hasta ahora no muy bien conocidas, la población indígena sigue siendo endémica para la infección por el VHB. Algunos estudios han sugerido que características importantes como el aislamiento geográfico, factores socioculturales e importante-mente factores virológicos, podrían estar implicados.

Unos pocos estudios se han realizado en estas poblaciones para caracterizar los genotipos y la emergencia de variantes de escape a la vacuna; mientras que no se dispone de ningún estudio de la presencia de mutaciones virales y su correlación con el modo de transmisión, respuesta a la terapia antiviral y progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular en comunidades indígenas de Colombia.

#### OBJETIVO GENERAL

Identificar los genotipos del VHB y la frecuencia de variantes genéticas pre-S/S, retro-transcriptasa y BCP/precore/core, en aislados obtenidos de población indígena de cuatro departamentos de Colombia.

#### METODOLOGÍA

Muestras de suero y células mononucleares de sangre periférica (PBMC) serán obtenidas de individuos positivos para el HBsAg del VHB por prueba rápida, pertenecientes a comunidades indígenas de los departamentos de Amazonas, Guaviare, Antioquia y Guajira. Las muestras de suero serán analizadas para marcadores serológicos de infección por VHB (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc (IgM y total) y carga viral) y pruebas de función hepática (ALT y AST). El DNA y RNA viral serán extraídos de muestras de suero y PBMC, usando estuches comerciales. El genoma completo y las variantes virales se detectarán por secuenciación profunda, y los intermediarios re-

<sup>1</sup> Grupo de Gastrohepatología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup> Grupo de Epidemiología. Facultad de Salud Pública, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: Diana Carolina Di Filippo; diana.difilippo@udea.edu.co

plicativos serán detectados por RT-PCR. Los genotipos y las variantes virales pre-S/S, retro-transcriptasa y BCP/precore/core serán analizadas usando el software Mega 10.1. Finalmente, se generarán clones de VHB que contiene algunas variantes genéticas para evaluar *in vitro* su capacidad infecciosa y replicativa.

#### **RESULTADOS ESPERADOS**

Los resultados de la investigación permitirán conocer la frecuencia y el impacto epidemiológico que tienen estas variantes genéticas en la evasión de la respuesta inmune, resistencia a la terapia antiviral y el resultado clínico de la enfermedad en población indígena de Colombia.