

## Determinación de marcadores moleculares para la hepatitis B, mediante secuenciación profunda del genoma viral y la expresión de miARNs en muestras obtenidas de bancos de sangre en Colombia

Nora Juliana Rueda-Forero<sup>1,2</sup>, Astrid Bedoya<sup>3</sup>,  
Diego Goyeneche-Patiño<sup>1</sup>

### RESUMEN

La infección por VHB es un importante problema de salud pública global; la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó para el año 2015 que 257 millones de personas presentaban infección crónica por VHB, generando 887000 muertes cada año en todo el mundo. En ese sentido, se ha propuesto para 2030 la disminución de la frecuencia de infecciones y muertes asociadas a VHB. Esta apuesta busca reducir las nuevas infecciones en un 90% y la mortalidad en un 65%.

En Colombia, la incidencia para la infección por VHB ha reportado cifras de 3.3 x 100.000 habitantes en 2016, pasando a 3,8 en 2017 y en la semana epidemiológica 40 de 2018 en 3,2. Posterior a una infección aguda, 90% de los infectados en periodo neonatal, 30% en infancia temprana y 3-5% en edad adulta, pueden desarrollar enfermedad crónica por HB y a su vez, desencadenar hepatocarcinoma o cirrosis; estos desenlaces son los que generan un fuerte impacto en salud pública.

El desenlace en la infección por HB está modulado por la interacción de múltiples factores: el modo de transmisión, factores genéticos asociados al huésped, genotipo viral y mutaciones adaptativas, así como factores ambientales. Una forma de conocer la interacción entre el virus y el huésped es a través de la expresión de miARNs; se ha demostrado que los patrones de expresión de los miARNs son diferenciados en HB crónica, cirrosis o hepatocarcinoma, lo que

permite un vistazo a los mecanismos moleculares involucrados en la progresión de la infección por VHB; y posiblemente sirvan como herramienta diagnóstica, o blancos terapéuticos.

Por su parte, los análisis genómicos del VHB, en su mayoría son realizados a partir de secuencias de genes individuales, derivados de secuenciación tipo Sanger; estos han pavimentado el conocimiento que se tiene actualmente acerca de la clasificación, variaciones, genotipificación entre otros, una desventaja es la fiabilidad en las secuencias, así como el sesgo en la representatividad de los genotipos. Incorporar estrategias de próxima generación, como la secuenciación profunda permitirá identificar variantes menores que no se han caracterizado, estudios de dinámica de cuasi especies y caracterización de poblaciones virales complejas.

En conjunto, integrar datos de la expresión de miARNs con secuencias ultra profundas de molécula única (tercera generación) de longitud total del genoma de VHB, es una oportunidad para investigar nuevas perspectivas acerca de la evolución, diversidad, patogénesis control inmune y desenlaces en los tratamientos.

Dado este escenario, esta propuesta de investigación pretende, establecer marcadores moleculares de la infección por el virus de la HB circulante en Colombia a partir de muestras con las diferentes formas clínicas de la HB obtenidas de bancos de sangre. Para alcanzar este objetivo se realizará un análisis de secuenciación profunda del genoma del VHB identificado en donantes de 5 bancos de sangre con marcadores de infección serológicos positivos (N=25), negativos (HB oculta) (N=25) y controles (N=25), así como la descripción de los miARNs presentes en las muestras. Se establecerá los genotipos, subgenotipos del VHB circulante y se determinará la expresión diferencial de los miARNs en cada una de las muestras, para finalmente correlacionar las características virales, los miARNs y descripción de función hepática en las muestras analizadas.

Los resultados obtenidos en este trabajo permitirán aportar información acerca de las mutaciones presentes considerando la diversidad viral en cada una

<sup>1</sup> Universidad de Santander, UDES. Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de investigación CliniUDES, BioMol

<sup>2</sup> Universidad de Antioquia, Corporación de Ciencias Básicas Biomédicas

<sup>3</sup> Universidad de Antioquia, Profesora, Grupo de Microbiología Ambiental. Escuela de Microbiología.

Correspondencia: Nora Rueda-Forero, Nohora.ruedaf@udea.edu.co

de las muestras, especialmente para el genotipo F, el análisis de los miARNs contrastados con los genotipos virales; permitirá establecer si hay una asociación entre la variabilidad viral y la representatividad de los miARNs, y de ser posible proponer marcadores moleculares asociado a la infección del VHB.

**Palabras clave:** *Hepatitis B, Sangre, genoma viral, microARNs*

**Key Words:** *Hepatitis B, Blood, viral genome, microRNAs*

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Liu J, Liang W, Jing W, Liu M. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China. Bull World Health Organ [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Jun 11];97(3):230–8. Available from: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/97/3/18-219469.pdf>
2. Instituto Nacional de Salud, Gobierno de Colombia. Semana epidemiológica semana 40 septiembre 30 al 5 de octubre de 2018. Bol Epidemiológico Sem [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 10]; Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2018-Boletin-epidemiologico-semana-40.pdf>
3. Hepatitis B Foundation. Hepatitis B Facts and Figures. 2018 [cited 2020 Nov 4];67(Cdc):9009. Available from: <https://www.hepb.org/what-is-hepatitis-b/what-is-hepb/facts-and-figures/>
4. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. Vol. 64, Journal of Hepatology. Elsevier B.V.; 2016. p. S4–16.
5. Riazalhosseini B, Mohamed R, Apalasy YD, Langmia IM, Mohamed Z. Circulating microRNA as a marker for predicting liver disease progression in patients with chronic hepatitis B. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 4];50(2):161–6. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822017000200161&lng=en&nrn=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000200161&lng=en&nrn=iso&tlng=en)
6. Zou X, Li H, Peng M, Hong R, Xu H, Hu P et al. Deep sequencing reveals the characteristics of hepatitis b virus (HBV) s region in vertical transmission and the influence of mutations on vaccination failure. Hepat Mon. 2019 Aug 1;19(8).