

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE ESPECIES DE MOLLICUTES Y AGENTES VIRALES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN MUJERES SEXUALMENTE ACTIVAS DE LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES (CABA) Y GRAN BUENOS AIRES (GBA)

Investigadores USAL:

Directora Farinati, Alicia Esther (farinati@fibertel.com.ar);

Trinks, Julieta; Kolarovic, Belén.

Resumen

La infección crónica por el virus de la Hepatitis C (HCV) es una de las principales causas de carcinoma hepatocelular al ser responsable de la mitad de las indicaciones de trasplante hepático en adultos del mundo occidental. La terapia actual, que comprende la administración combinada de interferón pegilado y ribavirina, presenta eficacia limitada y se encuentra asociada a efectos adversos potencialmente severos que requieren la reducción de la dosis y/o la discontinuación del tratamiento. Ante la necesidad de contar con opciones terapéuticas mejor toleradas y más efectivas, más de 50 nuevas drogas, llamadas antivirales de acción directa (AAD) y dirigidas contra las proteínas virales NS3/4A, NS5A y NS5B, han sido desarrolladas para el tratamiento de la infección crónica por HCV. Ensayos farmacológicos demostraron la selección de mutantes resistentes. Más aún, estudios recientes reportaron la presencia de variantes de resistencia natural a inhibidores de la proteasa NS3/4A y la polimerasa NS5B.

Determinar la prevalencia de variantes de resistencia natural a los inhibidores de la polimerasa NS5A en las secuencias genómicas completas del HCV disponibles en la base de datos del GenBank.

Utilizando el programa BioEdit versión 7.1.3.0., 722 secuencias genómicas completas del HCV incluidas en el GenBank antes del desarrollo de los AAD fueron alineadas y la secuencia aminoacídica fue deducida.

La región NS5A fue analizada en búsqueda de variantes de resistencia natural. El genotipo viral fue asignado mediante análisis filogenético con el paquete PHYLIP versión 3.5c.

Los genotipos más prevalentes de las secuencias analizadas fueron: 1a (59%), 1b (25%) y 6 (6%).

La variante Q30R —que confiere resistencia a daclatasvir— fue la más prevalente (29%), seguida por P58T —resistencia a DBPR110— (4%) y L31M —resistencia a daclatasvir— (4%).

El 78% de las secuencias con Q30R pertenecieron al HCV-1b, 70% de las secuencias con P58T fueron clasificadas como pertenecientes al HCV-6 y 35% de las que presentaron L31M se agruparon con el HCV-1b.

Estos resultados sugerirían la necesidad de realizar ensayos de resistencia genotípica previos al tratamiento con AAD para evitar la falla terapéutica, gastos excesivos de salud pública y la diseminación de variantes de resistencia natural.

Palabras clave: Microbiología; mollicutes; virus; transmisión sexual; Argentina.

Abstract

Chronic infection by hepatitis C virus (HCV) is one of the main causes of hepatocellular carcinoma constituting half of the indications for liver transplantation in adults in the Western world. The current therapy comprising the combined administration of pegylated interferon and ribavirin, has limited efficacy and is associated with potentially severe adverse effects which require dose reduction and / or discontinuation of the treatment. Given the need for better tolerated and more effective treatment options, more than 50 new drugs, called direct action antivirals (DAA) and directed against the NS3/4A, NS5A and NS5B viral proteins have been developed for the treatment of chronic HCV infection. Pharmacological tests showed the selection of resistant mutants. Moreover, recent studies have reported the presence of variants of natural resistance to inhibitors of NS3/4A protease and NS5B polymerase.

The aim of this paper is to determine the prevalence of variants of natural resistant to the NS5A polymerase inhibitors in the full HCV genomic sequences available in the GenBank database .

Full HCV genomic sequences contained in the GenBank before the development of DAA were aligned and the amino acid sequence was reduced using the BioEdit program version 7.1.3.0, 722.

NS5A region was analyzed in search of variants of natural resistance. The viral genotype was assigned through phylogenetic analysis with the PHYLIP package version 3.5c .

The most prevalent genotypes of the analyzed sequences were: 1a (59 %) , 1b (25 %) and 6 (6 %) .

Variant Q30R, which confers resistance to daclatasvir — was the most prevalent (29 %), followed by P58T — DBPR110 — resistance (4 %) and L31M — daclatasvir — resistance (4 %) .

78% of the sequences with Q30R belonged to HCV -1b , 70 % of sequences with P58T were classified as belonging to HCV -6 and 35 % of those presenting L31M were pooled with HCV -1b.

These results call for the need to run genotypic resistance tests prior to the treatment with DAA to avoid treatment failure, excessive spending on public health and the spread of variants of natural resistance.

Keywords: Microbiology; mollicutes; virus; sexual transmission; Argentina.