

## **B19 Avaliação da expressão gênica de citocinas e polimorfismo da IL-28B em voluntários sadios após administração de IFN $\alpha$ peguilhado**

Andréa M. V. da Silva<sup>1</sup>, Camilla F. Bayma<sup>1</sup>, Tamiris Azamor<sup>1</sup>, Patrícia Cristina C. Neves<sup>1</sup>, Ana Carolina M. Andrade<sup>1</sup>, Lucia Elena Alvarado A.<sup>2</sup>, Alexandre S. de Almeida<sup>2</sup>, Marcelo R. Alves<sup>3</sup>, Eliane M. dos Santos<sup>1</sup>, Milton O. Moraes<sup>2</sup>, Denise Cristina de S. Matos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ

<sup>2</sup> IOC, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ

<sup>3</sup> IPEC, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ

**Introdução:** O vírus de hepatite C (HCV) é um dos principais causadores de doença crônica no fígado, levando muitos casos progredirem para cirrose/hepatocarcinoma. Estudos demonstram que diferenças genéticas podem ter impacto na resposta imunológica ao tratamento. Polimorfismos de base única (SNP) no gene da IL28-B atuam como fatores preditivos na resposta ao tratamento com interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), a despeito do genótipo do vírus que infecta o hospedeiro. O IFN- $\alpha$  age na indução de centenas de genes que estabelecem um estado antiviral inespecífico ao vírus dentro da célula. Entretanto, o mecanismo da função antiviral do IFN- $\alpha$  bem como papel dos SNPs de IL-28B ainda não está completamente elucidado.

**Objetivos:** Avaliar a expressão gênica de citocinas e sua relação com o polimorfismo da IL-28B, em voluntários sadios, após administração de uma dose de IFN-PEG (A ou B), buscando identificar assinaturas gênicas/ fatores genéticos que possam ser correlacionados a cada um dos tratamentos.

**Metodologia:** Foram avaliados 18 voluntários, nos tempos 0, 12, 24, 48 e 72 horas após administração do tratamento A ou B (CONEP - 2530.214576/2011-44). Foi avaliada a expressão de 89 genes de citocinas utilizando qPCR multiplex no sistema BioMark HD®. Para a detecção de polimorfismos foram avaliados 7 SNPs (IL-28B) por qPCR com o auxílio de sondas TaqMan, equipamento StepOne Plus (Life Technologies).

**Resultados:** Foi observado um aumento na expressão de genes estimulados pela via de interferon (*ISGs – IFN stimulated genes*), destacando os genes que codificam a *OAS 1 e 3, ISG15*, e outros como *RIG-1, STAT-2, TICAM-1 e IRF9*, que estão diretamente relacionados à produção de proteínas que induzem o bloqueio da transcrição e degradação do RNA viral, inibindo a tradução ou interferindo com várias etapas da replicação do vírus. Houve uma diferença no perfil de expressão desses genes, ao longo da cinética, entre os tratamentos, privilegiando o tratamento B. A expressão gênica também foi analisada, estratificando-se os indivíduos em função dos genótipos do

SNP rs12979860 (CC associada com RVS, e genótipos CT e TT associados a falha terapêutica). Os resultados demonstraram uma associação do genótipo CC com o aumento da expressão gênica de moléculas como *OAS1* e *OAS2*. Além disto, a análise de haplótipos ( $r^2$ - programa Haploview) identificou que os SNPs rs12979860 encontram-se em forte desequilíbrio de ligação (DL) com rs4803217( $r^2= 0,84$ ), e ainda, o rs8099917 apresentou valor de  $r^2=1$  com rs8105790.

**Conclusão:** Estes resultados indicam que há influência genética na expressão de citocinas/quimiocinas observada após os tratamentos, com indivíduos do genótipo CC (SNP rs12979860) apresentando aumento da expressão de genes destas moléculas em comparação com indivíduos dos genótipos CT e TT. Além disto, as análises de DL sugerem que outros SNPs podem também estar relacionados com o desfecho do tratamento. Além desses fatores genéticos, também observou-se que a expressão de alguns dos genes estudados podem ser influenciada pelo tratamento administrado.

**Palavras-Chaves:** Interferon Peguilado, Citocinas, IL-28B