

HEPATITE DELTA

CRISTINA VIEIRA BRANCO (C. BRANCO)
CAROLINA ALPALHÃO MANTERO DE MENDONÇA ALVES (C. ALVES)
CELSO VLADIMIRO CUNHA (C. CUNHA)

Unidade de Ensino e Investigação de Microbiologia Médica, Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT), Universidade Nova de Lisboa. Rua da Junqueira, 100, 1349-008 Lisboa, Portugal. Telefone: 213652600. *E-mail*: ccunha@ihmt.unl.pt (C. Cunha).

Centro de Malária e Outras Doenças Tropicais (CMDT) / IHMT.

O vírus da hepatite delta (VHD) é o agente patogénico humano mais pequeno conhecido e é considerado um vírus satélite do vírus da hepatite B (VHB). O invólucro do VHD é constituído pelos antígenos de superfície do VHB (HBsAg), necessários para formação de viriões e propagação da infeção. As características peculiares do genoma do VHD, uma molécula de RNA circular, de cadeia simples, com 1.7 Kb, e o seu modo de replicação assemelham-se às encontradas em viróides de plantas, sendo o único representante de um novo género designado por *Deltavirus* (Hughes *et al.*, 2011).

O VHD infeta exclusivamente hepatócitos humanos e é responsável pela forma mais severa de hepatite viral. No entanto, o quadro clínico de uma infeção por VHD pode variar, incluindo casos assintomáticos e hepatites fulminantes. Do ponto de vista histológico, os danos provocados pelos dois vírus são virtualmente indistinguíveis e consistem, sobretudo, em necrose hepatocelular e inflamação. Parece consensual que a hepatite delta representa, em larga medida, uma patologia mediada pelo sistema imune. Embora a gravidade do quadro clínico dependa de diversos fatores, incluindo a associação entre diferentes genótipos de VHD e VHB, parece claro que a infeção com VHD de um indivíduo com hepatite B crónica agrava os sintomas da doença e aumenta o risco de progressão para carcinoma hepatocelular em cerca de 10 vezes (Niro e Smedile, 2012). À semelhança do que acontece com o VHB, o VHD pode ser transmitido por via parentérica. A transmissão vertical intrafamiliar e o contacto sexual desprotegido são também vias comuns de infeção.

Atualmente, não existe terapia antiviral específica e eficaz contra a hepatite D. O interferão- α peguado é, hoje em dia, o tratamento mais comum e revela alguma eficácia em doses elevadas e administração prolongada. No entanto, os efeitos secundários observados assumem, por vezes, um carácter de relevante gravidade e as taxas

de eliminação do RNA viral são frequentemente reduzidas (17-43%). Diversas estratégias de inibição da replicação viral baseadas na utilização de análogos de nucleótidos têm sido testadas com sucesso variável, mas sempre muito limitado e frequentemente associado ao surgimento de variantes resistentes ao fármaco utilizado. Neste contexto, uma vez que ambos os vírus partilham o mesmo invólucro, constituído por HBsAg, a prevenção da infeção, através da vacinação contra o VHB, é considerada a alternativa mais aconselhável. Deste modo, a descoberta de alvos potenciais para novas terapias, bem como o desenvolvimento de uma vacina eficaz na prevenção da infeção por VHD em indivíduos cronicamente infetados por VHB constituem, hoje em dia, um desafio a que urge responder.

De acordo com a OMS, a prevalência global de infeção pelo VHD situa-se entre os 15 a 20 milhões de pessoas, isto é, cerca de 5% a 7% dos portadores crónicos de VHB. O VHD encontra-se disseminado por todo o mundo, embora apresente uma distribuição não uniforme. São conhecidas algumas zonas endémicas que incluem países da bacia do Mediterrâneo, Médio Oriente, Ásia Central, Extremo Oriente, África e América do Sul. Nos últimos 20 anos, o padrão epidemiológico da hepatite D tem sofrido alterações. A implementação de medidas de prevenção, como a vacinação contra o VHB e campanhas que visam a promoção de alterações de comportamentos de risco, têm contribuído para redução do número de novas infeções. Na Europa Ocidental, em finais dos anos 90, verificou-se uma diminuição considerável da prevalência, de cerca de 20% para 5 a 10% em portadores de VHB. No entanto, mais recentemente, este número parece ter aumentado, atingindo 8 a 12%. Este incremento é atribuído à corrente migratória de indivíduos provenientes de países endémicos do Norte de África e Europa de Leste bem como ao elevado número de utilizadores de drogas injetáveis. Registe-se, por exemplo, o

facto de entre cerca de 1000 portadores crónicos de VHB atendidos no *King's College Hospital*, em Londres, entre 2000 e 2006, 8,5% serem positivos para anticorpos anti-VHD.

Em Portugal, os dados epidemiológicos mais recentes disponíveis, tanto quanto é do nosso conhecimento, datam de 1987. Nesse ano foi reportada uma prevalência de 17,3% em indivíduos portadores crónicos de VHB (Ramalho *et al.*, 1987).

Desde a sua descoberta, em 1977, têm sido vários os estudos que visaram identificar e avaliar a diversidade genética das estirpes de VHD. Até hoje, foram identificados oito genótipos distintos (Hughes *et al.*, 2011). O genótipo 1, o mais abrangente do ponto de vista geográfico, pode ser encontrado na Europa, Médio Oriente, América do Norte e Norte de África. Os genótipos 2 e 4 predominam no Japão, Taiwan (2 e 4) e algumas regiões da Rússia (2). Por sua vez, o genótipo 3 encontra-se quase exclusivamente na América do Sul (bacia do rio Amazonas). Os restantes genótipos, de 5 a 8, foram identificados, mais recentemente, em doentes de origem africana residentes em França (Hughes *et al.*, 2011). Existe alguma controvérsia quanto à importância clínica dos diferentes genótipos. Parece, contudo, que o curso da infeção e eventual gravidade dos sintomas são influenciados, sobretudo, pela associação entre

genótipos de VHD e VHB e, em menor grau, pelo genótipo de cada um dos vírus separadamente.

Desde o ano 2000, o nosso grupo no IHMT tem-se dedicado à investigação de aspetos fundamentais da biologia do VHD, nomeadamente das suas interações com o hospedeiro. Com participação de diversos estudantes de mestrado e doutoramento, diversas linhas de trabalho têm sido desenvolvidas com o objetivo de investigar alterações na expressão génica em hepatócitos infetados, reconhecer vias metabólicas alteradas e identificar fatores celulares envolvidos na replicação e patogénese do vírus. Com a colaboração de diversos grupos de investigação no país (INSA, ITQB-UNL e Univ. Aveiro) e no estrangeiro (*Fox Chase Cancer Center, Univ. Kansas Medical School* e INSERM), temos procurado contribuir para uma melhor compreensão da biologia deste tão fascinante quanto agressivo agente infeccioso (Casaca *et al.*, 2011; Freitas *et al.*, 2012; Mota *et al.*, 2009).

AGRADECIMENTOS

CB e CA são bolsistas de doutoramento da FCT/MEC. O trabalho no laboratório dos autores é apoiado por projetos financiados pela FCT.