

## **Las sustituciones de aminoácidos en la proteína polimerasa del virus de la hepatitis C genotipo 3a afectan la respuesta a sofosbuvir**

**Referencia original:** Wing PAC, Jones M, Cheung M, DaSilva S, Bamford C, Lee WJ, Aranday-Cortes E, Filipe A, McLauchlan J, Smith D, Irving W, Cunningham M, Ansari A, Barnes E, Foster GR. Amino Acid Substitutions in Genotype 3a Hepatitis C Virus Polymerase Protein Affect Responses to Sofosbuvir *Gastroenterology* 2019; 157: 692-704.

### **Resumen:**

El objetivo principal de este trabajo fue la búsqueda de factores virológicos que expliquen el fallo terapéutico en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 3 tratados con terapias que contienen sofosbuvir.

Fue llevado a cabo en el marco del Programa de Acceso Temprano del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra, que ofrecía terapia con sofosbuvir, ribavirina y un inhibidor de NS5A (daclatasvir o ledipasvir) antes de su licencia de comercialización, a enfermos con enfermedad hepática avanzada. Lo que hicieron fue recolectar muestras de suero de pacientes infectados por VHC genotipo 3 y, a través de un ensayo de captura-fusión como método de fenotipado viral, evaluaron la sensibilidad viral a sofosbuvir en 14 muestras. Con este ensayo identificaron polimorfismos asociados con una respuesta reducida y crearon formas modificadas del virus y replicones que contenían estas sustituciones de interés, probando también su sensibilidad a sofosbuvir y a ribavirina en estos virus modificados. Posteriormente a este estudio puramente virológico, se realizó un análisis multivariante de regresión logística

para estudiar los efectos de estos polimorfismos asociados con una respuesta reducida respecto la respuesta viral sostenida (RVS) obtenida en una cohorte de 411 pacientes con infección crónica por el genotipo 3 del VHC que habían sido tratados con sofosbuvir y ribavirina previamente, con o sin interferón pegilado (ensayo BOSON). Se tuvieron en cuenta factores virológicos, así como factores del huésped.

Los resultados obtenidos en el estudio fenotípico revelaron patrones distintos de polimorfismos en pacientes con una respuesta reducida a sofosbuvir, definidos como "sensibles" o "insensibles" en las recaídas, basados en un examen de curva dosis-respuesta. No se encontraron sustituciones asociadas a resistencia a sofosbuvir como L159F, S282T o V321A, pero sí otros polimorfismos, siendo los más frecuentes A150V y K206E, mayoritariamente en los casos "insensibles". A través de la alineación de secuencias de la base de datos VHC-GLUE, se observó que la posición 150 era muy poco conservada para el genotipo 3a, en contrapartida a la posición 206. La combinación de variantes en ambas posiciones resultó infrecuente (<4%).

Seguidamente, en la cohorte del ensayo BOSON (n=411) se observó que la variante A150V estaba presente en el 42% de los pacientes. Tras el análisis multivariante resultó que el polimorfismo A150V estuvo asociado a un aumento de la recaída (tasa de RVS 71%, versus 88% en *wild-type*). Los polimorfismos en la posición 206 no se asociaron con el resultado del tratamiento.

Los ensayos de replicación subgenómico transitorio demostraron que los polimorfismos de NS5b A150V y K206E afectan a la sensibilidad de la polimerasa tanto a sofosbuvir como a ribavirina. Estos hallazgos fueron confirmados también en virus modificados con las mutaciones A150V y/o K206E, no observándose ese efecto sobre la sensibilidad a daclatasvir.

El estudio concluye que un polimorfismo común, A150V, en la polimerasa NS5b del genotipo 3a del VHC, combinada con otras variantes, reduce la respuesta del virus a sofosbuvir y, como consecuencia, reduce las probabilidades de RVS en estos pacientes.

#### **Comentario:**

Previamente a la aparición de inhibidores de NS5A, como daclatasvir, el tratamiento del VHC genotipo 3 era especialmente difícil, pues se basaba en sofosbuvir y ribavirina, con o sin interferón. Haberse planteado, como hizo este trabajo, en aquel momento buscar factores virológicos que explicasen una peor respuesta frente a sofosbuvir, podía resultar crucial para mejorar la respuesta terapéutica pero, el principal punto débil de este estudio es que desde su desarrollo hasta hoy, han aparecido nuevas combinaciones de fármacos que no se han tenido en cuenta respecto a la aparición de estos u otros polimorfismos. Los datos publicados en este trabajo pudieran resultar relevantes si se hubiera demostrado la presencia de estas nuevas variantes y su efecto frente a la administración de combinaciones actuales que contienen inhibidores de NS5A como velpatasvir, pero en este trabajo no se presentan

tales datos y eso puede significar que sean considerados obsoletos o incompletos.

Además, debe tenerse en cuenta que el programa de salud en el que se incluyen los pacientes se inició antes de la licencia de los medicamentos y que se usaron duraciones de tratamiento para la infección por el genotipo 3 del VHC que, en retrospectiva, pueden haber sido subóptimas; es decir, 12 semanas, en lugar de las 24 semanas recomendadas, teniendo una tasa de recaída muy alta que puede no estar justificada únicamente por los polimorfismos detectados.

En definitiva, cabe tener en cuenta que se necesitan estudios adicionales sobre el papel de los polimorfismos detectados en la respuesta al tratamiento y la sensibilidad a las nuevas combinaciones, incluida la triple terapia.

Ana Belén Pérez Jiménez

UGC Microbiología

Hospital Universitario Reina Sofía

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba

Córdoba