

# Alterações do Sistema Nervoso Central Secundárias ao HCV



**SÉRGIO MONTEIRO DE ALMEIDA, MD. PhD**

Prof. Dpto Patologia Médica- UFPR

LABORATÓRIO DE VIROLOGIA – HC UFPR

NIMH R21; NIMH R01

# Família *Flaviviridae*

vírus envelopado, cadeia simples RNA

**Gênero *Hepacivirus***

vírus hepatite C (HCV)

**Gênero *Flavivirus***

vírus Dengue

Febre Amarela

vírus encefalite japonesa

vírus do oeste do Nilo

Tick-borne encephalitis virus

**Neurotrópicos**

# Células do SNC potencialmente infectáveis pelo HCV

	SR BI	CD81	Claudin-1	Occludin	LDL-R
Micróglia ?	+	+	?	?	
Astrócito ?	+	+	+	+	
Oligodendrócitos	-	-	-	-	-
Neurônio ? ? ?	-	-	-	-	-
<b>Células endoteliais</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>

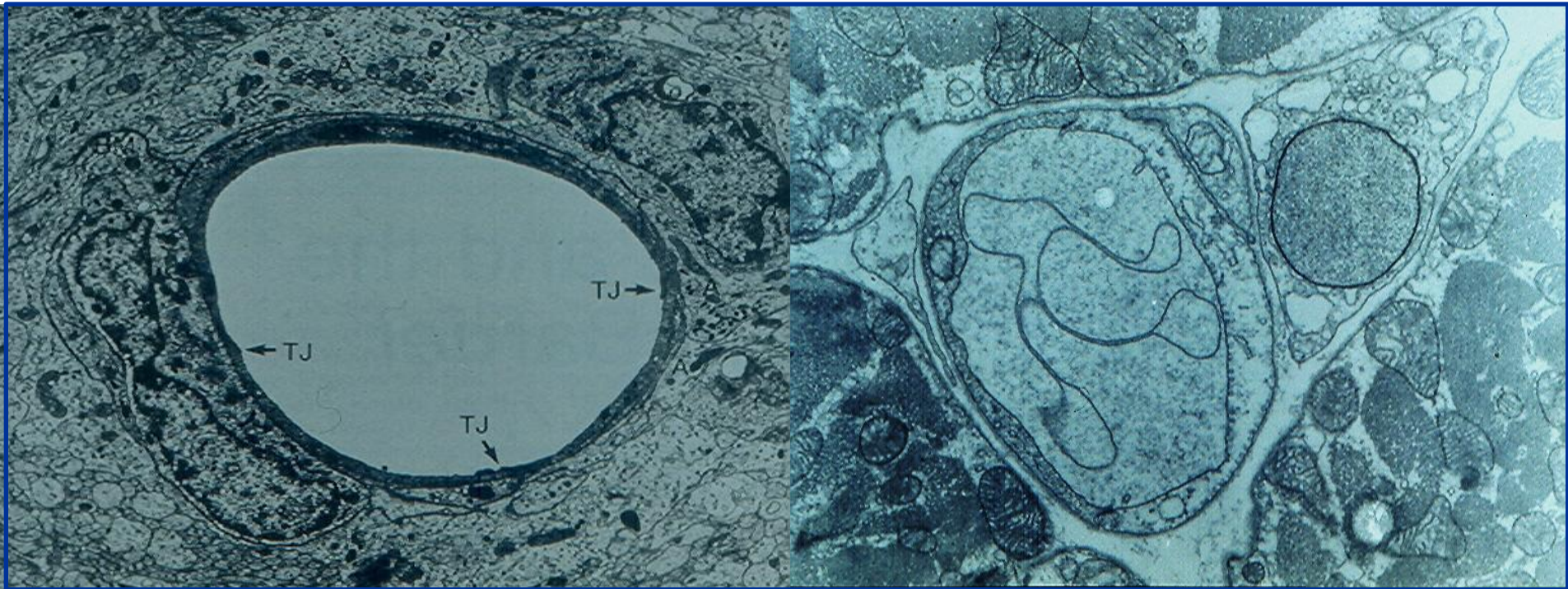
AR BI, scavenger receptor class B member 1

LDL-R, low-density lipoprotein receptor

Fletcher et al., 2012

Liu et al., 2014

# BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA



capilar SN

capilar muscular

# HCV NO SN

- Alteração em SN em mais de 50% dos cronicamente infectados
- O HCV lesa neurônios responsáveis pela função motora, memória e concentração.
- Genoma viral detectado no encéfalo e LCR.
- Sequências RNA diferentes derivadas do encéfalo e soro.
- Quasiespécies RNA viral podem se desenvolver independentemente no encéfalo.
- Podem albergar mutações que são específicas do encéfalo.

## Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants

Daniel M. Forton,<sup>†\*</sup> Peter Karayiannis,<sup>†</sup> Nadiya Mahmud, Simon D. Taylor-Robinson, and Howard C. Thomas

TABLE 3. IRES quasispecies parameters from brain, liver, and serum for patients A and B, as determined by nucleotide substitution analysis<sup>a</sup>

Patient	Sample	No. of clones analyzed	No. (%) of clones not seen in serum	Normalized complexity (Pn) (10 <sup>-3</sup> ) <sup>b</sup>	Normalized Sn	Mean within-sample distance (10 <sup>-3</sup> ) <sup>b</sup>
A	Brain	20	11 (55)	1.15	0.55	4.7**
	Liver	14	2 (14)	0.36	0.19	0.7**
	Serum	23		0.88	0.38	1.8
	Lymph node	20	6 (30)	0.89	0.38	1.6
B	Brain	29	7 (24)	0.97	0.39	2.6*
	Liver	22	5 (22)	0.93	0.44	2.3
	Serum	25		0.61	0.41	1.8

<sup>a</sup> Lymph node quasispecies were also analyzed for patient A.

<sup>b</sup> The mean within-sample genetic distances were calculated by using the Kimura two-parameter method with a transition-to-transversion ratio of 2.0, using MEGA version 2.1. \*\*,  $P < 0.0001$ ; \*,  $P < 0.01$  (compared to serum).

# HCV NO SN

## Doença Neurológica - mecanismos

- Infecção direta
- Resposta imune
  - Mecanismo imunomediado
  - Exacerbação de resposta autoimune
  - Complicação de tratamento antiviral (ITF $\alpha$ )

# Doença Neurológica - mecanismos

- O HCV desencadeia inflamação no encéfalo
- Leva a lesão de mais neurônios
- HCV bloqueia autofagia, processo natural nas células do encéfalo, que elimina proteínas tóxicas.
- As células do encéfalo passam a acumular grande quantidade destas proteínas tóxicas, causando mais dano celular



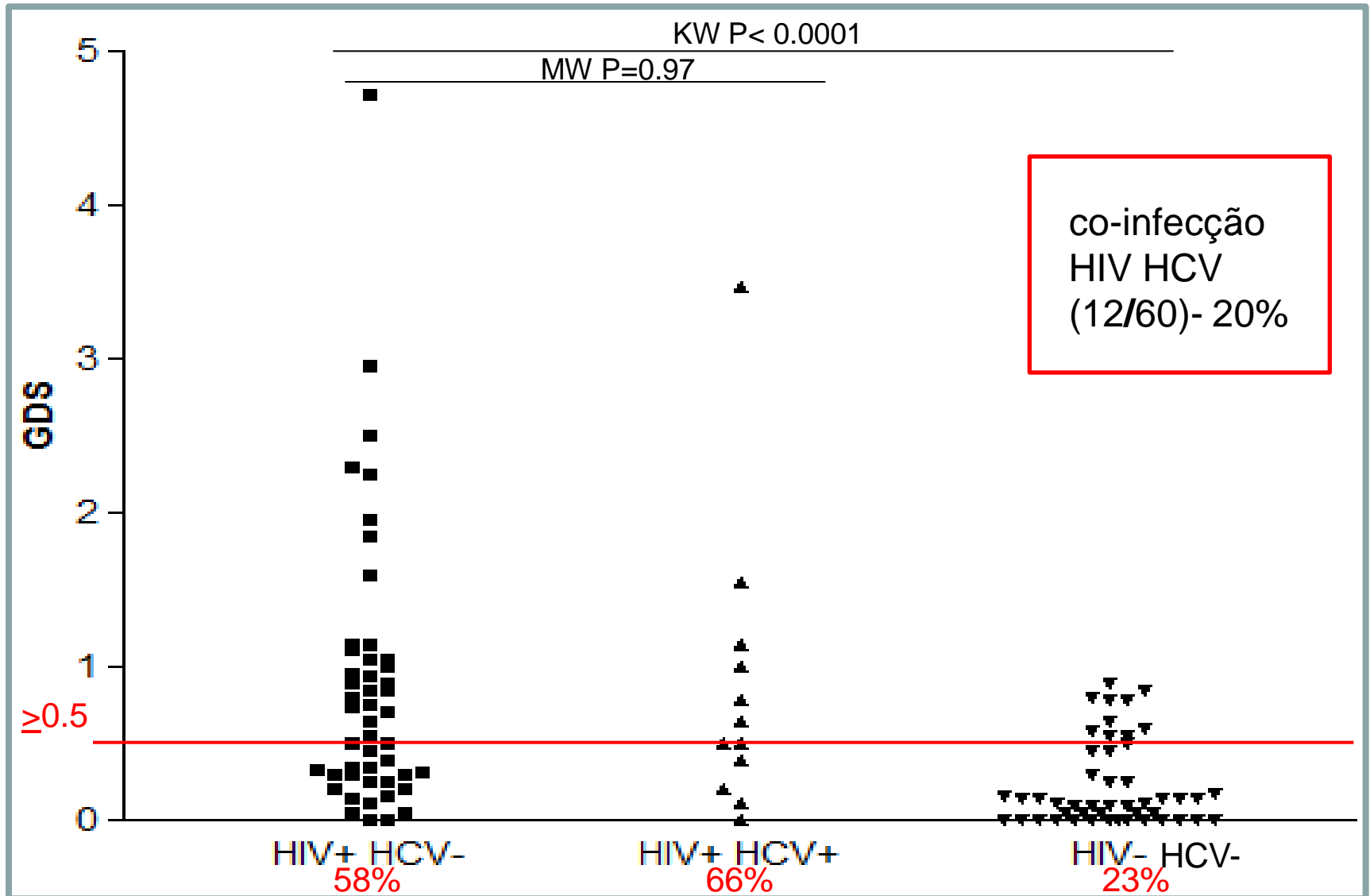
# HCV- Complicações Neurológicas

<b>SNP</b>	<b>SNC</b>	<b>ITF<math>\alpha</math></b>
Sensório motor axonal	AVC isquêmico	Neuromuscular
Pequenas fibras (axonopatia sensitiva)	AVC hemorrágico	Neuropatias
Mononeuropatia múltipla	Encefalite	Neuropsiquiátricas Depressão Mania
Polirradiculoneuropatia desmielinizante	Alterações Neurocognitivas	Doenças desmielinizantes
	Alterações psiquiátricas	

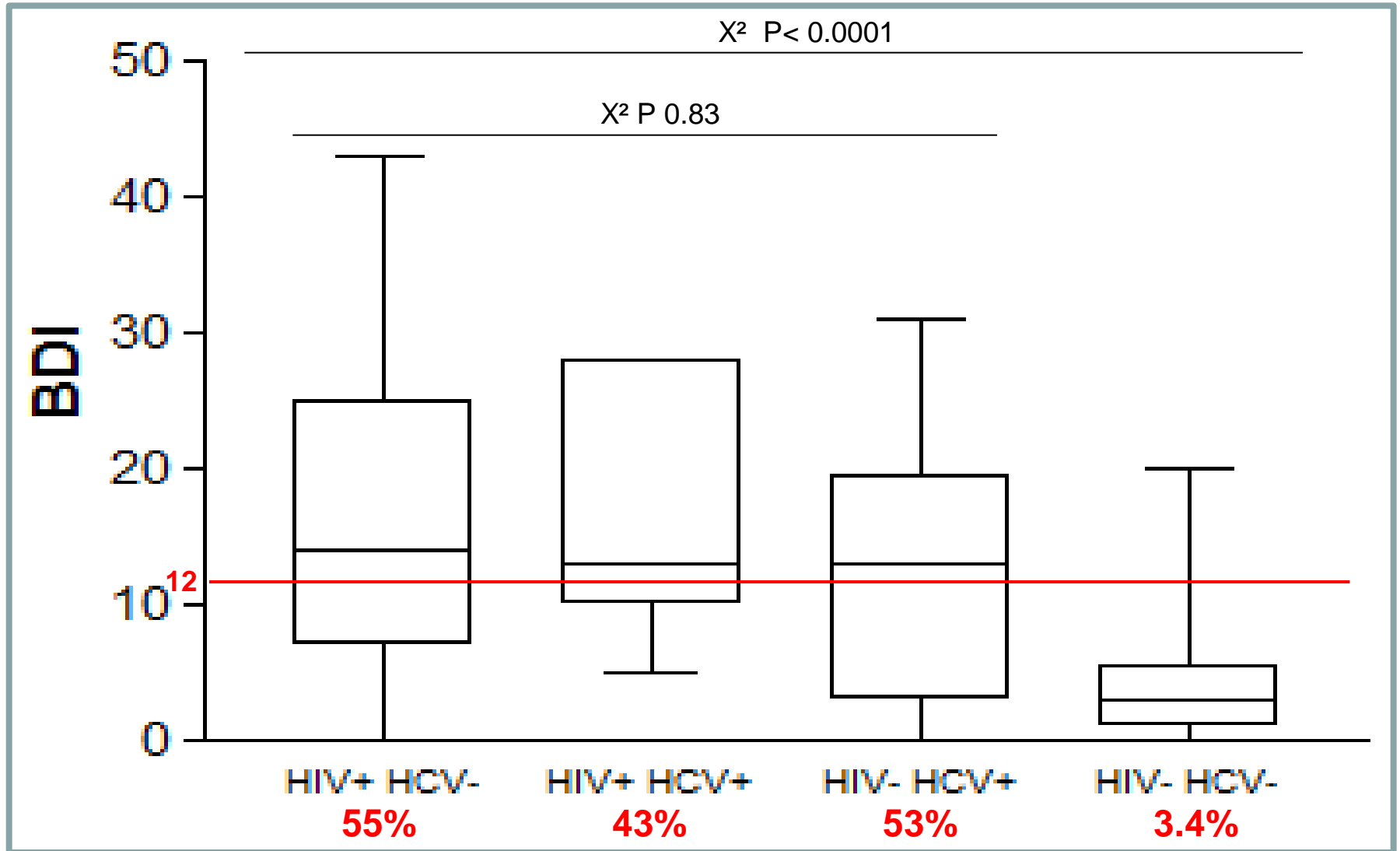
# HCV- Complicações Neurológicas

SNP	SNC	ITF $\alpha$
Sensoriomotor axonal	AVC isquêmico	Neuromuscular
Pequenas fibras (axonopatia sensitiva)	AVC hemorrágico	Neuropatias
Mononeuropatia múltipla	Encefalite	Neuropsiquiátricas Depressão Mania
Polirradiculoneuropatia desmielinizante	Alterações Neurocognitivas  Alterações psiquiátricas	Doenças desmielinizantes

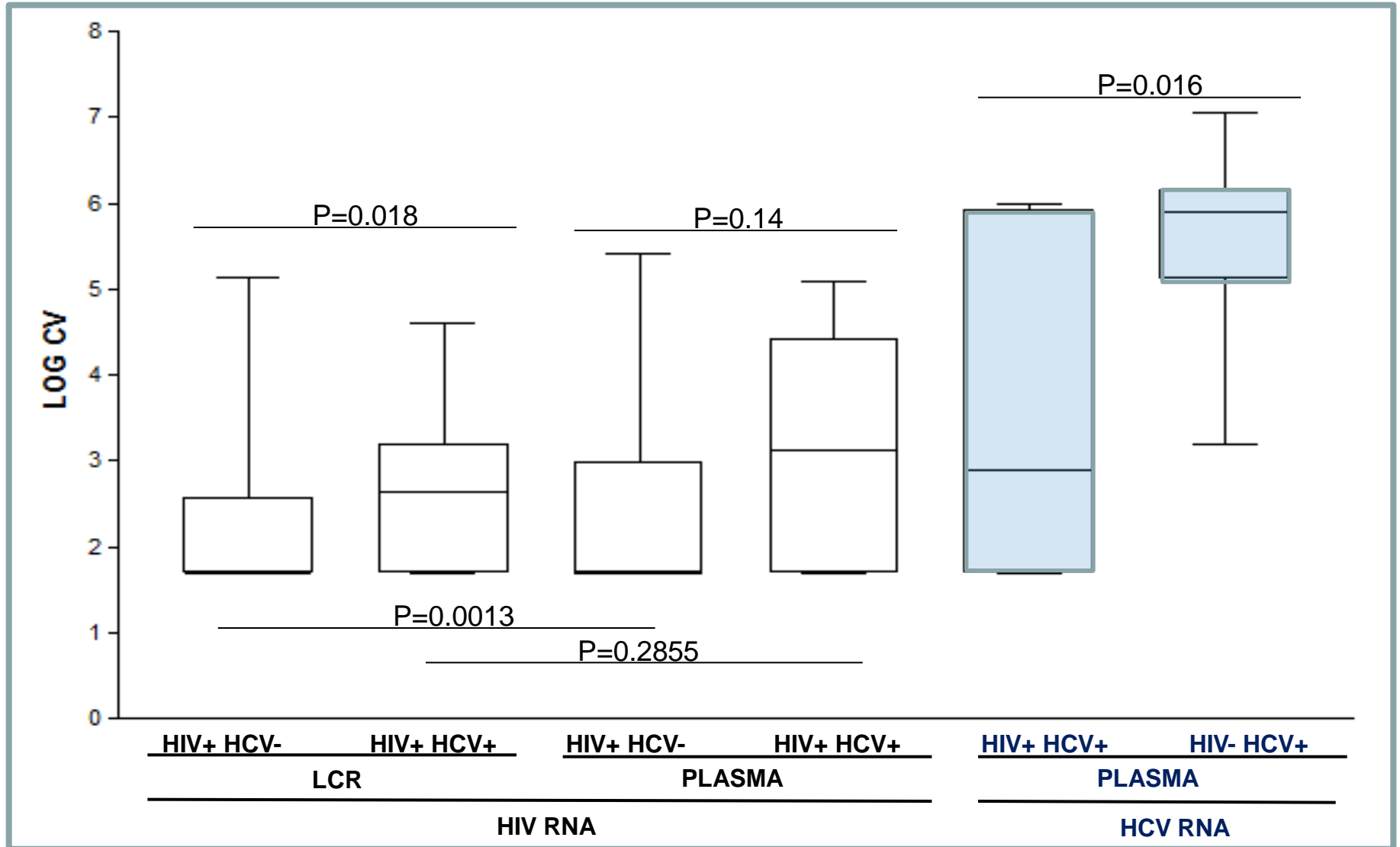
# Alterações cognitivas nos grupos com HIV e co-infectados



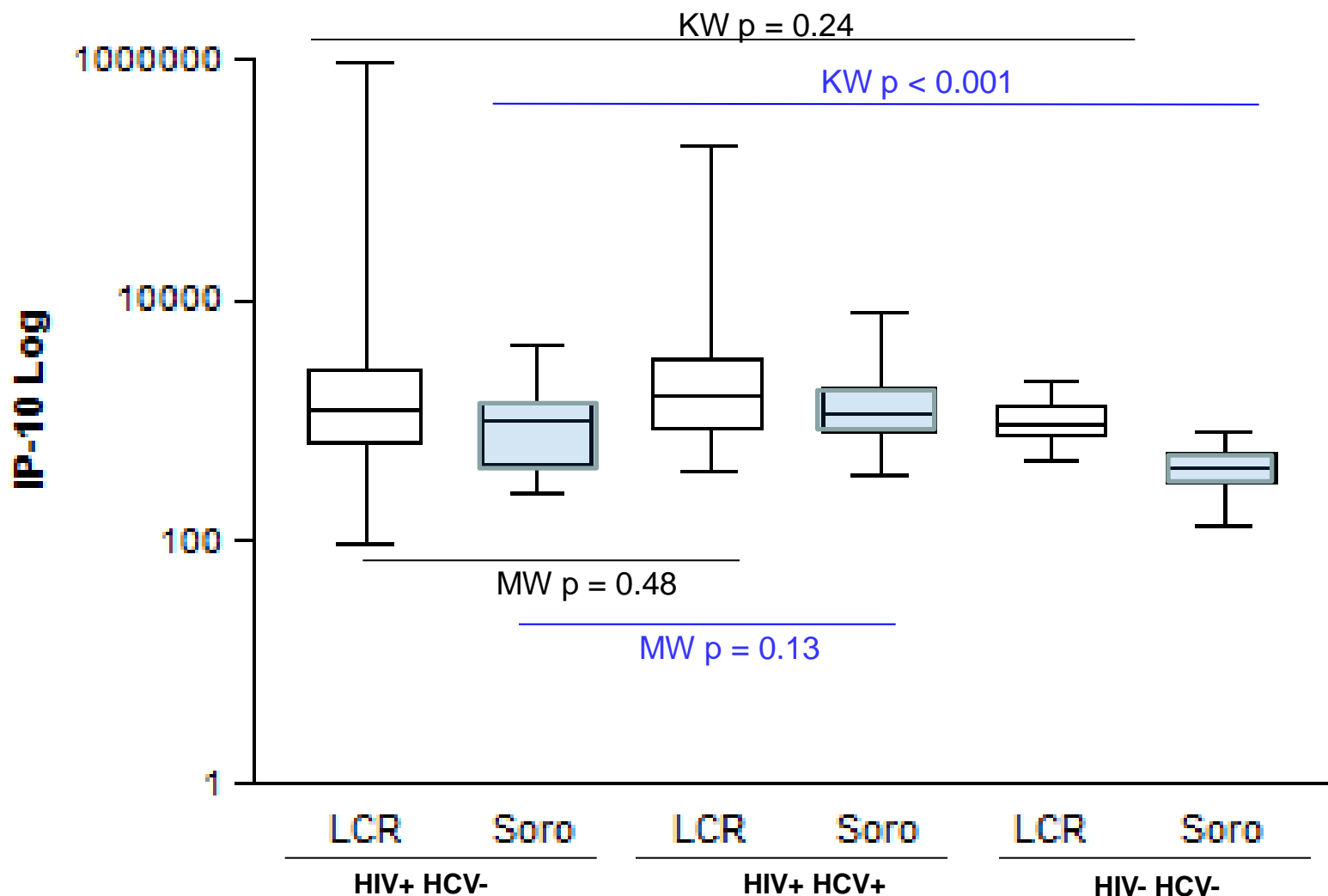
# Depressão nos grupos com HIV, HCV e co-infectados



# Carga viral HIV e HCV no LCR e plasma



# IP-10 LCR e SORO CO-INFECÇÃO HIV/HCV



# Correlações HCV RNA plasma com BDI, GDS e HIV RNA

CV	N	Spearman r	p
HCV plasma			
BDI	21	-0.108	0.64
GDS	12	0.278	0.38
HIV RNA pl	12	-0.426	0.17
HIV RNA csf	12	-0.044	0.87

# Correlações HCV RNA plasma com HIV RNA no plasma e LCR

