

**PREVALENZA DELLE SOSTITUZIONI ASSOCIATE A RESISTENZA NEI PAZIENTI CON GENOTIPO 1 DEL VIRUS DELL'EPATITE C**

G. Roncarati<sup>1</sup>, S. Galli<sup>1</sup>, A. Barbieri<sup>1</sup>, D. Dalmonte<sup>1</sup>, A. Moroni<sup>1</sup>, G. Furlini<sup>1</sup>, M.C. Re<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Microbiologia, Policlinico S. Orsola-Malpighi

**INTRODUZIONE**

Negli ultimi anni sono stati osservati notevoli cambiamenti nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) grazie all'introduzione di antivirali ad azione diretta (DAA). Nonostante l'elevata efficacia dei DAA si possono però verificare fallimenti terapeutici, spesso collegabili allo sviluppo di sostituzioni associate a resistenza (RAS).

Scopo del lavoro è la valutazione della presenza di RAS clinicamente rilevanti con un'attenzione particolare al genotipo 1, ancor oggi quello a maggior prevalenza in Italia.

**METODI**

Per valutare la presenza di RAS è stato utilizzato il sequenziamento, con il metodo Sanger, delle 3 regioni bersaglio dei DAA attualmente disponibili: proteasi NS3 (corrispondente alla sequenza amminoacidica 1-181), dominio I NS5A (aa 1-213) e polimerasi NS5B (aa 1-591), utilizzando il kit commerciale ABL DeepChek RT-PCR assay, validato per tutti i genotipi e sottotipi HCV. Tutte le reazioni di sequenziamento sono state eseguite sullo strumento Applied Biosystems® 3130. I RAS sono stati definiti in base ai dati pubblicati in letteratura.

**RISULTATI**

Dal 1 gennaio 2018 al 1 settembre 2018 sono stati raccolti e analizzati complessivamente 54 campioni provenienti da differenti pazienti (9 femmine e 45 maschi) con fallimento terapeutico con DAA. Nel 52,6% dei casi, si trattava di pazienti con riattivazione della viremia dopo la fine della terapia (relapser). Il trattamento maggiormente utilizzato si componeva dei farmaci antivirali ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirina (35,2%).

Analizzando globalmente i risultati abbiamo riscontrato che il 59,3% dei ceppi isolati, appartenevano al genotipo 1b. In 17 dei 54 pazienti non è stata rilevata alcuna mutazione associata al trattamento antivirale.

Studiando singolarmente le tre regioni target, è risultato che il 40,7% delle mutazioni in NS3 riguardava la sostituzione D168A/V/E. RAS in NS3 sono particolarmente comuni nel genotipo 1a (59,1%) principalmente a causa della presenza del polimorfismo Q80K (11,1%). Per NS5A la sostituzione maggiormente rilevata coinvolgeva Y93H. Tale mutazione, nel 92,3% dei casi, è insorta in pazienti in trattamento con inibitori della proteina codificata dalla regione NS5A. Infine per NS5B, L159F è la RAS maggiormente osservata, con una prevalenza superiore nel genotipo 1b (83,3%) rispetto al genotipo 1a (16,7%). Per i pazienti in terapia con sofosbuvir, solo il 22% presentavano RAS in NS5B.

**CONCLUSIONI**

Il genotipo 1, sottotipo 1b, si conferma come quello a maggior prevalenza nella nostra esperienza. Analizzando nello specifico le sostituzioni associate a farmaco-resistenza, il 50% delle RAS risiedono nella regione che codifica per la proteasi. In linea con quanto riportato in letteratura, il genotipo 1b ha mostrato una prevalenza del 46,9% delle mutazioni in NS5A. Tra le RAS clinicamente rilevanti Y93H si conferma essere quella a maggior prevalenza.