

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LOS NEÚTRÓFILOS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIVIRAL CON TRIPLE TERAPIA

Martina Gambato^{1,2}, Noelia Caro-Pérez¹, Nuria Cañete³, Zoe Mariño¹, Sabela Lens¹, Jose-Maria Sánchez-Tapias¹, Jose-Antonio Carrion³, Sofía Pérez-del-Pulgar¹, Manel Juan⁴, Xavier Forn¹, Maria-Carlota Londoño¹
¹Servicio de Hepatología, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, España, ²Unidad de Trasplante Multivisceral, Hospital Universitario de Padua, Italia
³Servicio de Hepatología, Hospital del Mar Barcelona, ⁴Servicio de Inmunología, Hospital Clinic Barcelona, España

Introducción

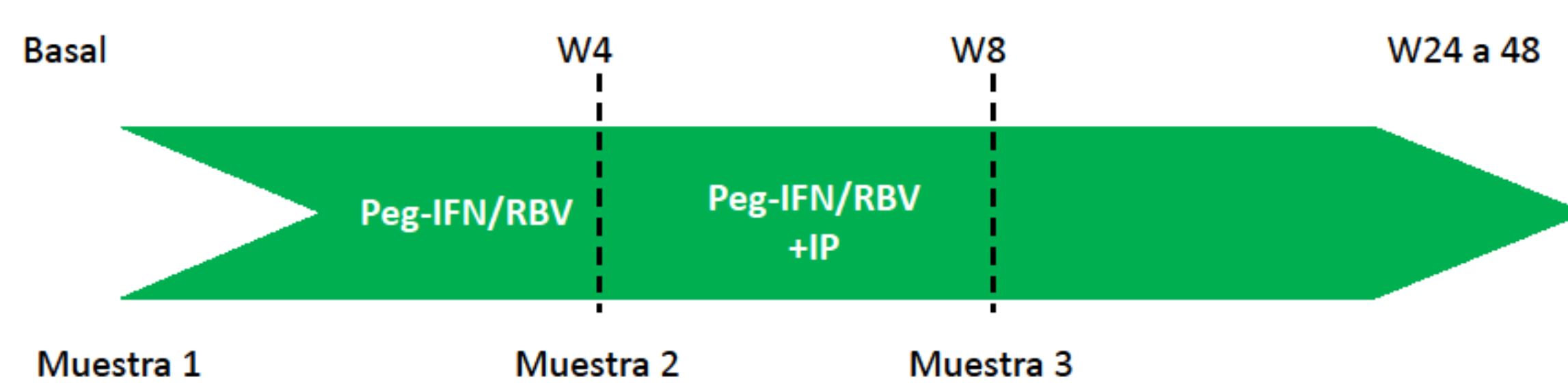
- Los pacientes cirróticos que reciben tratamiento antiviral con interferón presentan un mayor riesgo de infecciones bacterianas que los pacientes no tratados con función hepática similar (Carrion et al. J Hepatol 2009).
- En pacientes con cirrosis hepática, el tratamiento antiviral triple con un inhibidor de proteasa de primera generación se asocia con un mayor riesgo de infecciones que el tratamiento con interferón (Londoño et al. J Hepatol 2015).

Hipótesis y Objetivos

Los inhibidores de proteasa (IP) podrían inhibir diferentes proteasas de los neutrófilos, enzimas que participan en las vías de señalización de la inmunidad innata (en concreto de Toll-like receptors, TLR), inhibiendo la producción de citocinas o la función oxidativa necesaria para la destrucción del microorganismo fagocitado.

El objetivo del estudio fue evaluar el reconocimiento inmune innato y la actividad funcional de los neutrófilos en pacientes con hepatitis crónica por virus C que reciben tratamiento antiviral con inhibidores de proteasa (primera y segunda generación)

Pacientes y Muestras



Se incluyeron pacientes con hepatitis crónica por virus C que recibieron tratamiento con triple terapia tras una fase de lead-in.

Métodos

- Fagocitosis (Phagotest®)
- Producción de radicales libres de oxígeno (Phagaburst®) } Citometría de flujo
- Cuantificación de la secreción de citocinas por Luminex® (IL-1b, IL-6, IL-10, IL-12) en neutrófilos aislados de sangre periférica y estimulados con flagelina (agonista TLR5).

Resultados

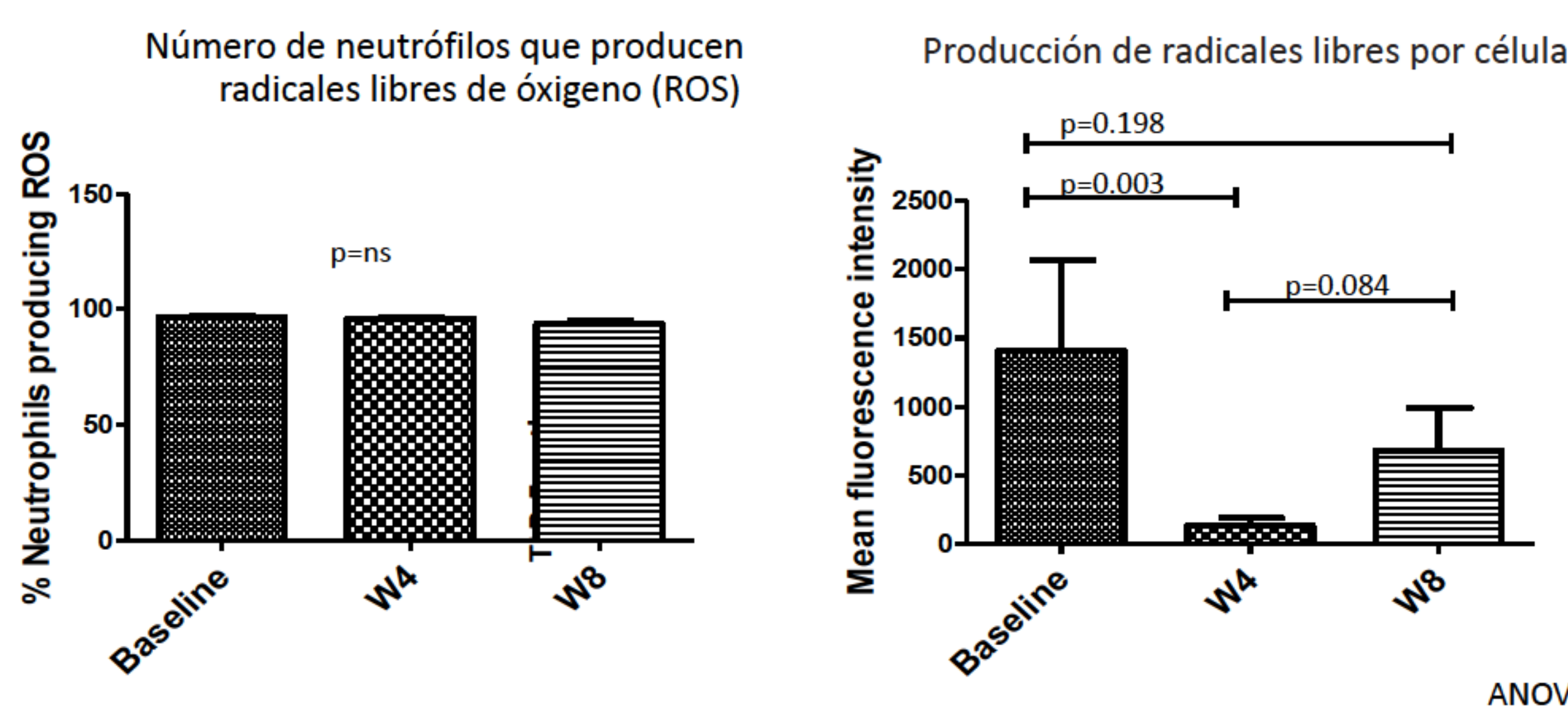
Características de los pacientes n=18 (incluidos 28)	N
Genotipo 1a/1b	3/15
Fibrosis (METAVIR) F2/F3/F4	4/3/11
Inhibidor de proteasa TVP/BOC/SMV	9/1/8
Child-Pugh A/B/C	11/0/0

Secreción de citocinas durante el Tratamiento

Citocinas ng/mL (Mediana)	Basal	W4	W8	p
IL-10	0	18.73	2.75	0.230
IL-12	1.17	30.55	3.75	0.358
IL-1b	9.54	75.11	13.27	0.356
IL-6	1.17	30.55	3.75	0.415

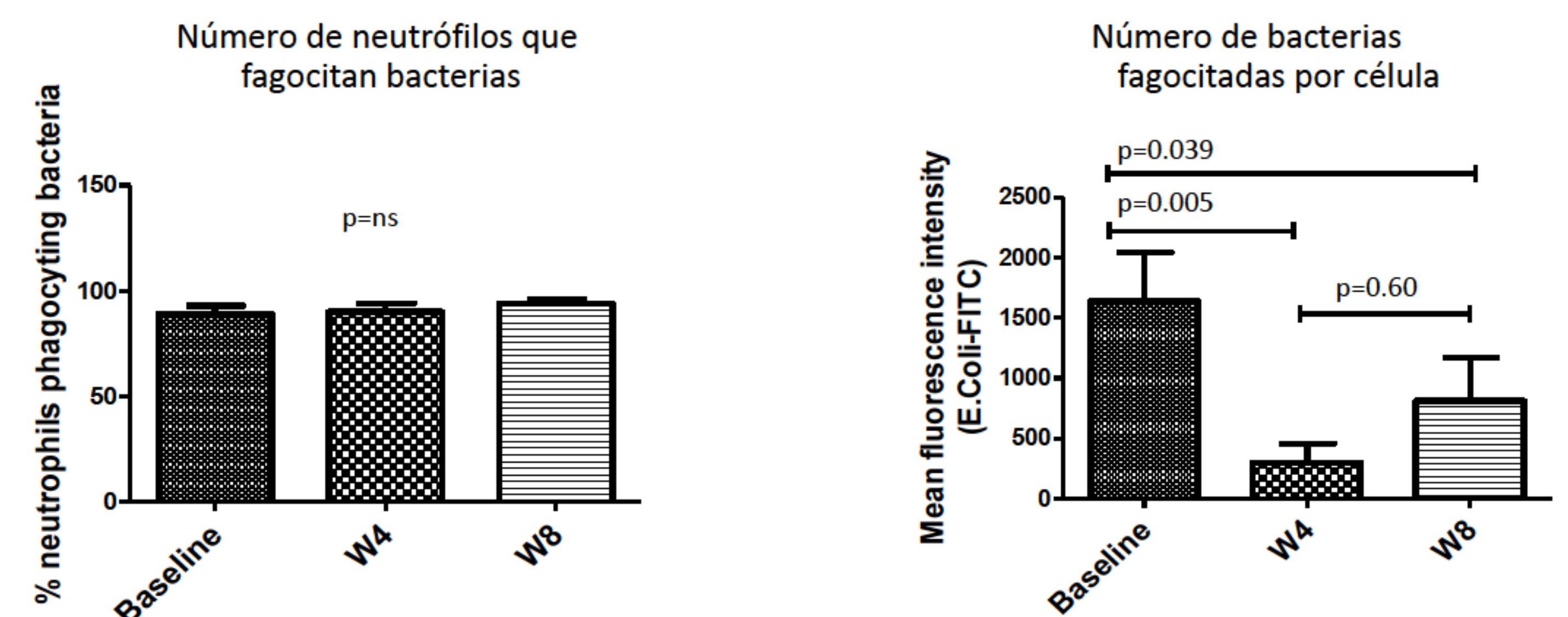
ANOVA de medidas repetidas → p=ns

Producción de radicales libres de oxígeno



ANOVA analysis (Wilcoxon test)

Actividad Fagocítica



Conclusiones

- El tratamiento antiviral con PegIFN/RBV está asociado con un descenso significativo en la actividad fagocítica y la producción de radicales libres de oxígeno. La adición del IP no parece tener un tener un impacto sobre estas funciones.
- Tras la introducción del IP se produce con un descenso en la secreción de citocinas, lo cual podría sugerir una inhibición de las proteasas implicadas en las vías de señalización de TLR.
- Nuestros resultados sugieren que la combinación de ambos efectos (Peg-IFN e IP) podrían explicar la presencia de infecciones en pacientes con cirrosis que reciben tratamiento triple.

