

TRATAMENTUL CU STATINE LA PACIENȚII CU INFECȚIE CRONICĂ VHC

Treatment with statins in patients with chronic hepatitis C infection

Alina Dima¹, Adrian Gabriel Marinescu¹, Adrian Streinu-Cercel^{1,2}

¹Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Atât numărul pacienților cu infecție cu virus hepatitic C, cât și al celor cu boli cardiovasculare este în creștere, astfel încât ne aflăm tot mai frecvent în situația de a administra statine pacienților cu afectare hepatică cronică. Relația virus hepatitic C – metabolism lipidic este una complexă, interacțiunile fiind multiple. Tratatamentul hipocolesterolemiat cu statine afectează replicarea virusului hepatitic C prin scăderea geranil-geranil, intermediar în calea de sinteză a colesterolului. În urma acestor rezultate, ne întrebăm dacă nu ar fi oportună asocierea statinelor la tratamentul antiviral standard în hepatita cronică cu virus hepatitic C.

Key words: statine, virus hepatitic C, hepatită cronică

ABSTRACT

The number of patients with hepatitis C virus and also those with cardiovascular diseases is increasing, and so we are more frequently in the situation of giving statins to the patients with chronic hepatic diseases. The relation hepatitis C virus – lipidic metabolism is a complex one, the interactions being multiples. The hypocholesterolemiat treatment with statins affects the virus C replication by lowering geranyl-geranyl, a intermediate in the cholesterol synthesis way. Because of these results we are asking if there isn't opportune the association of statins to the standard antiviral treatment in chronic hepatitis with hepatitis C virus.

Key words: statins, hepatitis C virus, chronic hepatitis

Abrevieri:

ARN – acid ribonucleic
HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
LDL – lipoproteine cu densitate joasă
LVPs – particule lipo-virale
RVS – răspuns viral susținut
VHC – virus hepatitic C

INTRODUCERE

Statinele sunt în prezent cea mai importantă clasă de agenți hipocolesterolemianti (1), larg utilizată în condițiile în care afecțiunile cardiovasculare, în special boala cardiacă ischemică, reprezintă la nivel global principala cauză de mortalitate. (2) În plus, infecția cu virus hepatitic C (VHC) afectează

în prezent aproximativ 180 milioane oameni în lumea întreagă (3), fiind majoritară în rândul cazurilor de afectare hepatică cronică. (4)

În practica de zi cu zi ne aflăm astfel frecvent în situația de a administra statine pacienților cu infecție cronică VHC (5), deși creșterea nivelului seric al transaminazelor hepatice este recunoscută ca o reacție adversă „celebră” a statinelor.

Ar trebui să evităm utilizarea statinelor la pacienții cu afectare hepatică? Impactul tratamentului hipocolesterolemiat asupra evoluției hepatitei cronice VHC diferă în funcție de statina folosită? Sunt întrebări cu răspunsuri importante pentru stabilirea unui tratament optim la pacientul cu infecție cronică VHC.

Adresă de corespondență:

Alina Dima – medic rezident Medicină Internă

e-mail: dr.alinadima@gmail.com

Adrian Gabriel Marinescu – medic specialist Boli Infecțioase

e-mail: agmarinescu@gmail.com

Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, Str. Calistrat Grozovici Nr. 1, Cod 021105, București, România

EFECTUL HIPOCOLESTEROLEMIANT AL STATINELOR

Statinele sunt inhibitori prin mecanism competitiv ai reductazei 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimei A (HMG-CoA), enzimă ce catalizează o etapă importantă a biosintezei colesterolului. HMG-CoA limitează astfel rata de sinteză din acetyl-CoA a colesterolului și precursorilor acestuia. (6) Consecința directă este scăderea producerii hepatice de colesterol, creșterea clearance-ului plasmatic al LDL (lipoproteine cu densitate joasă) proaterogene circulante și up-regulation a receptorilor LDL hepatocitari. (7)

Datorită legăturii directe dintre nivelul colesterolului plasmatic și riscul de boală cardiacă ischemică, s-a crezut inițial că efectul benefic al statinelor se datorează în totalitate acestui mecanism direct. Statinele au dovedit însă pleiotropism, prezentând și efecte colesterol-independente. (8,9) Printre acestea se numără îmbunătățirea funcției endoteliale (10-13), creșterea expresiei PPAR (12,14), creșterea apoptozei (15,16), inhibarea agregării plachetare (17,18), scăderea proliferării și activității macrofagelor (19, 20), creșterea mobilizării celulelor stem (21).

VIRUSUL HEPATITIC C ȘI METABOLISMUL LIPIDIC

Relativ recent, a fost descris un sindrom numit sindrom dismetabolic asociat VHC, caracterizat prin rezistență la insulină, hipocolesterolemie și steatoză hepatică, toate cele trei componente având impact asupra evoluției infecției cronice VHC. (22)

Dintre toate genotipurile VHC, pacienții cu infecție cronică VHC genotip 3 prezintă cel mai frecvent steatoză hepatică, aceasta fiind asociată cu niveluri serice scăzute ale LDL-colesterol. La acești pacienți, tratamentul antiviral eficient determină creșterea semnificativă a nivelului LDL-colesterol și dispariția steatozei hepatice, atunci când nu există alte cauze pentru aceasta. (23) O altă observație este aceea că, la pacienții cu hepatită cronică VHC, valori crescute ale LDL-colesterol înaintea începerii terapiei sunt predictive pentru obținerea RVS. (24)

Lipidele par a juca un rol foarte important în replicarea VHC. Virionii circulă în sânge în particule lipo-virale (LVPs) alcătuite din LDL, VLDL și lipoproteine apoB. (25)

Mai departe, principala cale de intrare a particulei VHC în hepatocit este cu ajutorul receptorilor pentru LDL-colesterol. (26) În hepatocit, replicarea VHC-ARN se desfășoară pe substrat lipidic, la nivelul lipid-rafts prezente în membranele reticu-

lului endoplasmatic și aparatului Golgi. Un rol esențial în procesul de replicare îl are geranil-geranil, moleculă intermediară în calea de sinteză a colesterolului. (27,28)

POSIBIL ROL ANTIVIRAL AL STATINELOR

Spuneam că statinele determină creșterea numărului de receptori pentru LDL-colesterol de la nivel hepatocitar (29), iar cum intrarea virionului VHC în hepatocit se face cu ajutorul acestor receptori (30), înseamnă că statinele determină creșterea infectivității VHC (31), având, deci, impact negativ asupra evoluției hepatitei cronice VHC.

Astfel încât, putem spune că un posibil rol antiviral al statinelor s-ar datora unuia dintre numeroasele efecte pleiotropice ale acestora și nu direct mecanismului hipocolesterolemiant. (32)

„In vitro“, efectul antiviral al statinelor nu s-a dovedit a fi efect de clasă, pravastatin de exemplu neavând efect antiviral. (33) Statinele, lovastatin în doze mari în acest studiu, determină aparent inhibarea replicării virionilor VHC prin scăderea prenilării proteinelor intracitoplasmice. Se pare că acest proces nu este codat de către genomul VHC, fiind împrumutat de la celula gazdă. (27,28,34) Scăderea proteinelor prenilate intracelulare, esențiale pentru formarea membranelor lipidice, este urmarea directă a scăderii geranil-geranil în urma inhibării HMG-CoA de către statine. (35)

Ulterior, studiile „in vivo“ au demonstrat efect antiviral crescut al fluvastatinului, moderat pentru atorvastatin și simvastatin, activitate antivirală scăzută pentru lovastatin. Pravastatin nu a prezentat nici „in vivo” activitate antivirală. (24,36)

Studiile privind efectele antivirale ale statinelor sunt încă la început, cele mai multe dovezi în acest sens au fost aduse pentru fluvastatin. (32) În prezent, sunt trei studii ce susțin efectul antiviral al fluvastatinului în tratamentul infecției cronice VHC. În primul studiu, Ikeda și colaboratorii observă acțiunea sinergică a terapiei combinate α -peginterferonul cu fluvastatin. (24) Al doilea este un studiu retrospectiv realizat de către Mayo Clinic, ce a urmărit obținerea RVS la pacienții ce au primit statină comparativ cu cei fără tratament hipolipemiant asociat. Asocierea cu fluvastatin s-a dovedit benefică pentru obținerea RVS. (37) Al treilea studiu s-a realizat prospectiv și a urmărit efectul antiviral al fluvastatinului ca monoterapie. Concluziile studiului au fost că, deși fluvastatin s-a dovedit sigur de administrat la pacienții cu infecție cronică VHC, efectul antiviral al fluvastatin ca monoterapie este moderat ca intensitate și de durată scurtă. (38)

CONCLUZII

Interacțiunile VHC cu metabolismul lipidic al gazdei sunt în mod cert multiple, ceea ce face ca tratamentul hipolipemiant cu statine să nu rămână fără repercusiuni asupra evoluției infecției cronice VHC. Deși unele studii au demonstrat efectul antiviral al unora dintre membrii clasei statinelor,

este încă prematur să stabilim un rol clar al acestora în tratamentul infecției VHC. Reținem însă că tratamentul hipolipemiant cu statine este sigur la pacienții cu infecție VHC și credem că studii viitoare vor susține alegerea cu precădere a anumitor statine ca asociere la tratamentul antiviral standard la acești pacienți.

BIBLIOGRAFIE

- Istvan E.S., Deisenhofer J. – Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292:1160-4
- Burns J.D., Rabinstein A.A., Roger V.L., Stead L.G., Christianson T.J., Killian J.M., Brown R.D. Jr. – Incidence and predictors of myocardial infarction after transient ischemic attack: a population-based study. *Stroke*. 2011 Apr; 42(4):935-40
- Yu M.L., Dai C.Y., Huang J.F. – Rapid Virological Response and Treatment Duration for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients: A Randomized Trial. *Hepatology*, vol 47, No. 6, 2008
- Papatheodoridis G.V., Cholongitis E. – Chronic hepatitis C and no response to antiviral therapy: potential current and future therapeutic options. *J Viral Hepat*. 2004 Jul; 11(4):287-96
- Loria P., Lonardo A., Bellentani S., Day C.P., Marchesini G., Carulli N. – Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17:684-698
- Zhou Q., Liao J.K. – Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(5):467-78
- Zhou Q., Liao J.K. – Pleiotropic effects of statins. – Basic research and clinical perspectives. *Circ J*. 2010 May; 74(5):818-26. Epub 2010 Apr 15. Review
- Palinski W. – New evidence for beneficial effects of statins unrelated to lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:3-5
- Wang C.Y., Liu P.Y., Liao J.K. – Pleiotropic effects of statin therapy: Molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med*. 2008; 14:37-44
- Kimura T., Mogi C., Tomura H., Kuwabara A., Im D.S., Sato K., et al. – Induction of scavenger receptor class B type I is critical for simvastatin enhancement of high-density lipoprotein-induced anti-inflammatory actions in endothelial cells. *J Immunol*. 2008; 181:7332-7340
- Mukai Y., Wang C.Y., Rikitake Y., Liao J.K. – Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt negatively regulates plasminogen activator inhibitor type 1 expression in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292:H1937-H1942
- Desjardins F., Sekkali B., Verreth W., Pelat M., De Keyzer D., Mertens A., et al. – Rosuvastatin increases vascular endothelial PPARgamma expression and corrects blood pressure variability in obese dyslipidaemic mice. *Eur Heart J*. 2008; 29:128-137
- Laufs U., La Fata V., Plutzky J., Liao J.K. – Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129-1135
- Yano M., Matsumura T., Senokuchi T., Ishii N., Murata Y., Taketa K., et al. – Statins activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma through extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Circ Res*. 2007; 100:1442-1451
- Erl W., Hristov M., Neureuter M., Yan Z.Q., Hansson G.K., Weber P.C. – HMG-CoA reductase inhibitors induce apoptosis in neointima-derived vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2003; 169:251-258
- Rodriguez-Vita J., Sanchez-Galan E., Santamaria B., Sanchez-Lopez E., Rodriguez-Diez R., Blanco-Colio L.M., et al. – Essential role of TGF-beta/Smad pathway on statin dependent vascular smooth muscle cell regulation. *PLoS ONE*. 2008; 3:e3959
- Undas A., Celinska-Lowenhoff M., Domagala T.B., Iwaniec T., Dropinski J., Lowenhoff T., et al. – Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost*. 2005; 94:193-199
- Schafer A., Fraccarollo D., Eigenthaler M., Tas P., Firnschild A., Frantz S., et al. – Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure: Role of NO bioavailability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25:1071-1077
- Fujino M., Miura S., Matsuo Y., Tanigawa H., Kawamura A., Saku K. – Pitavastatin-induced downregulation of CCR2 and CCR5 in monocytes is associated with the arrest of cell-cycle in S phase. *Atherosclerosis*. 2006; 187:301-308
- Djaldetti M., Salman H., Bergman M., Bessler H. – Effect of pravastatin, simvastatin and atorvastatin on the phagocytic activity of mouse peritoneal macrophages. *Exp Mol Pathol*. 2006; 80:160-164
- Xu J., Liu X., Chen J., Zacharek A., Cui X., Savant-Bhonsale S., et al. – Simvastatin enhances bone marrow stromal cell differentiation into endothelial cells via notch signaling pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009; 296:C535-C543
- Lonardo A., Loria P., Carulli N. – Dysmetabolic changes associated with HCV: a distinct syndrome? *Intern Emerg Med* 2008; 3:99-108
- Negro F. – Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:6756-65
- Ikeda M., Abe K., Yamada M., et al. – Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology*. 2006; 44:117-25
- Andre P., Perlemuter G., Budkowska A., et al. – Hepatitis C virus particles and lipoprotein metabolism. *Semin Liver Dis*. 2005; 25:93-105
- Molina S., Castet V., Fournier-Wirth C., et al. – The low-density lipoprotein receptor plays a role in the infection of primary human hepatocytes by hepatitis C virus. *J Hepatol* 2007; 46:411-9
- Aizaki H., Lee K.J., Sung V.M., Ishiko H., Lai M.M. – Characterization of the hepatitis C virus RNA replication complex associated with lipid rafts. *Virology*. 2004; 324:450-461
- Kapadia S.B., Chisari F.V. – Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102:2561-2566
- Brown M.S., Goldstein J.L. – Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors. *N Engl J Med*. 1991; 305:515-517
- Monazahian M., Bohme I., Bonk S., Koch A., Scholz C., Grethe S., et al. – Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. *J Med Virol*. 1999; 57:223-229
- Lonardo A., Adinolfi L.E., Loria P., Carulli N., Ruggiero G., Day C.P. – Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology*. 2004; 126:586-597
- Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. – Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology*. 2008 Aug; 48(2):662-9
- Kim S., Peng L., Lin W., et al. – A cell-based, high-throughput screen for small molecule regulators of hepatitis C virus replication. *Gastroenterology*. 2007; 132:311-20
- Wang C., Gale M., Keller B., et al. – Identification of FBL2 as a geranylgeranylated cellular protein required for hepatitis C virus RNA replication. *Mol Cell*. 2005; 18:425-34
- Ye J., Wang C., Sumpter R. Jr., et al. – Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100:15865-70
- Torres D.M., Harrison S.A. – HCV replication and statin pleiotropism: an adjuvant treatment panacea? *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun; 103(6):1390-2
- Singh V., Carey E., Rudraraju M., et al. – Role of HMG-CoA reductase therapy in hepatitis C treatment outcomes. *Gastroenterology*. 2007; 132(Suppl 2):A789:1852
- Bader T., Fazili J., Madhoun M., Aston C. – Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun; 103(6):1383-9