

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
 Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
 Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
 Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
 Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
 Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
 Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
 Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
 Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
 Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
 Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
 Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
 Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
 Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio
 Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
 Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
 Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
 Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
 Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
 Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria
 Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
 Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
 Profª Drª Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Genética: molecular, humana e médica 3

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
G328	<p>Genética: molecular, humana e médica 3 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0979-3 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.793230501</p> <p>1. Genética. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 576</p>
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná – Brasil
 Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

Podemos definir a genética como a parte da ciência que estuda a hereditariedade, assim como a estrutura e função dos genes e a variação dos seres vivos. Através da genética podemos compreender os mecanismos e leis que regem a transmissão das características através das gerações. Essa genética clássica quando aprofundada revela outras subáreas, como a genética molecular que tem as suas fundações na genética clássica, mas dá um enfoque maior à estrutura e função dos genes ao nível molecular, abordando o DNA, genes e o genoma que controlam todos os processos vivos, nos ajudando na compreensão da biologia humana em saúde e doença.

Outra subárea de importância é a genética humana, que tem como estratégia descrever o estudo da transmissão genética em seres humanos, englobando a genética clássica propriamente dita, a citogenética, a bioquímica, genética populacional, genética do desenvolvimento etc. Por fim a genética médica ou genética clínica é a especialidade que lida com o diagnóstico, tratamento e controle dos distúrbios genéticos e hereditários. É uma área que enfoca não só o paciente mas também toda a família, principalmente por meio do aconselhamento genético.

Além das três subáreas que destacamos acima a genética compreende um leque outras áreas específicas, no entanto ao mencionar a genética humana, molecular e médica estamos abrindo caminho para o segundo volume do livro publicado dentro do contexto dessas definições.

É muito nítido que nos últimos anos a genética tem influenciado diversas pesquisas promissoras em todo o mundo, contribuindo de forma significativa em diversas áreas e principalmente na saúde e aliada à revolução tecnológica essa tem contribuído muito com o avanço no campo da pesquisa.

Assim, esperamos que mais uma vez o conteúdo deste material possa somar de maneira significativa aos novos conceitos aplicados à genética, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. Desejamos que este terceiro volume seja tão recomendado e lido assim como os dois outros volumes anteriores. E por fim parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

CAPÍTULO 1	1
A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E SUAS IMPLICAÇÕES NO CAMPO DA GENÉTICA	
Benedito R. da Silva Neto	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305011	
CAPÍTULO 2	9
FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS ENVOLVIDOS NO TRATAMENTO DA DOR PELO MINDFULNESS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	
Adriana Peixoto Cardoso Guerra	
Thais Cidália Vieira Gigonzac	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305012	
CAPÍTULO 3	23
O PAPEL DE SOCS3 EM DISTÚRBIOS METABÓLICOS NA HEPATITE C CRÔNICA: REVISÃO DA LITERATURA	
Thais de Oliveira Consuli	
Luísa Hoffmann	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305013	
CAPÍTULO 4	39
OBESIDADE MONOGÊNICA NÃO SINDRÔMICA: DOS GENES À TERAPIA	
Kaio Cezar Rodrigues Salum	
Fabiana Barzotto Kohlrausch	
Ana Carolina Proença da Fonseca	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305014	
SOBRE O ORGANIZADOR	57
ÍNDICE REMISSIVO	58

O PAPEL DE SOCS3 EM DISTÚRBIOS METABÓLICOS NA HEPATITE C CRÔNICA: REVISÃO DA LITERATURA

Data de submissão: 30/11/2022

Data de aceite: 02/01/2023

Thaís de Oliveira Consuli

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/0910924631623255>

Luísa Hoffmann

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/2379740311109634>

RESUMO: A hepatite C é um problema de saúde pública mundial. Se estima que em até 80% dos casos a infecção evolui para sua forma crônica, podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. O tratamento da hepatite C evoluiu nos últimos anos, de terapias com interferon para terapias com antivirais de ação direta, que possibilitam maior taxa de resposta virológica sustentada. Ainda assim, não há vacina para a doença e há pacientes que não respondem aos tratamentos. Diversos fatores estão envolvidos no quadro da doença hepática causada pelo vírus da hepatite C (HCV), dentre eles fatores do hospedeiro que interagem no quadro infeccioso e podem estar sob alterações

durante a infecção. O gene e proteína SOCS3 podem estar super regulados na infecção pelo HCV, com seus altos níveis de expressão refletindo em suas ações como regulador negativo de receptor de interferon tipo I, receptor de leptina e em seu papel na ubiquitinação dos substratos 1 e 2 do receptor de insulina. Com o objetivo de melhor compreender a função de SOCS3 e seu papel em distúrbios metabólicos na hepatite C crônica, a presente revisão narrativa foi desenvolvida. A partir de uma seleção de artigos científicos foram selecionados quinze trabalhos para a avaliação dos resultados e discussão. Dados mostram que altos níveis de expressão de SOCS3, assim como seus genótipos em polimorfismos de nucleotídeo único, foram associados com a não-resposta ao tratamento e com o desenvolvimento de resistência à insulina e síndromes metabólicas em pacientes com hepatite C crônica, levando a uma piora do quadro. Seus polimorfismos também podem ser estudados para serem utilizados como biomarcadores de prognóstico. São necessários mais estudos para comprovar associação e sua utilização clínica, assim como desenvolver novas formas terapêuticas satisfatórias.

PALAVRAS-CHAVE: hepatite C; SOCS3;

síndrome metabólica; biomarcadores; polimorfismos.

THE ROLE OF SOCS3 IN METABOLIC DISORDERS IN CHRONIC HEPATITIS C: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Hepatitis C is a global public health problem. It is estimated that in up to 80% of cases the infection progresses to its chronic form, which can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The treatment of hepatitis C has evolved in recent years from interferon therapies to direct-acting antivirals therapies, which allow for a higher rate of sustained virologic response. Still, there is no vaccine for the disease and there are patients who do not respond to treatments. Several factors are involved in the liver disease caused by the hepatitis C virus (HCV), including host factors that interact in the infectious process and may be under changes during infection. The SOCS3 gene and protein may be upregulated in HCV infection, with its high expression levels reflecting its actions as a negative regulator of the interferon receptor, leptin receptor and its role in the ubiquitination of substrates 1 and 2 of the insulin receptor. To better understanding the function of SOCS3 and its role in metabolic disorders in chronic hepatitis C, the present narrative review was developed. From a selection of scientific articles, fifteen works were selected for the evaluation of results and discussion. Data show that high levels of SOCS3 expression, as well as its genotypes in single nucleotide polymorphisms, were associated with non-response to treatment and with the development of insulin resistance and metabolic syndromes in patients with chronic hepatitis C, leading to a worsening of the condition. Its polymorphisms can also be studied to be used as prognostic biomarkers. More studies are necessary to prove the association and its clinical use, as well as to develop new satisfactory therapeutic forms.

KEYWORDS: hepatitis C; SOCS3; metabolic syndrome; biomarkers; polymorphisms.

1 | INTRODUÇÃO

Aspectos epidemiológicos da hepatite C no Brasil e no mundo: A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é um grande problema de saúde pública mundial. Na maior parte das vezes (em torno de 70% dos casos), a infecção se desenvolve em uma hepatite crônica, que pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (Organização Mundial da Saúde (OMS), 2022). Através de resultados positivos em testes sorológicos anti-HCV, estima-se que cerca de 115 milhões de pessoas no mundo estão ou estiveram infectadas pelo vírus (1,6% da população mundial). Porém, através dos testes moleculares RNA-HCV reagente, se determina que aproximadamente 58 milhões de pessoas estejam atualmente infectadas (1% da população global), sendo essa diferença causada por uma porção da população infectada ter eliminado o vírus espontaneamente ou após tratamento (Manns *et al.*, 2017).

O HCV pertence à família Flaviviridae e ao gênero *Hepacivirus* (ICTV, 2021). É envelopado e seu material genético consiste em uma cadeia simples de RNA senso positivo (classe IV de Baltimore). A transmissão do HCV ocorre pela via sanguínea, sendo identificado que as formas de transmissão mais comuns são, nos países desenvolvidos,

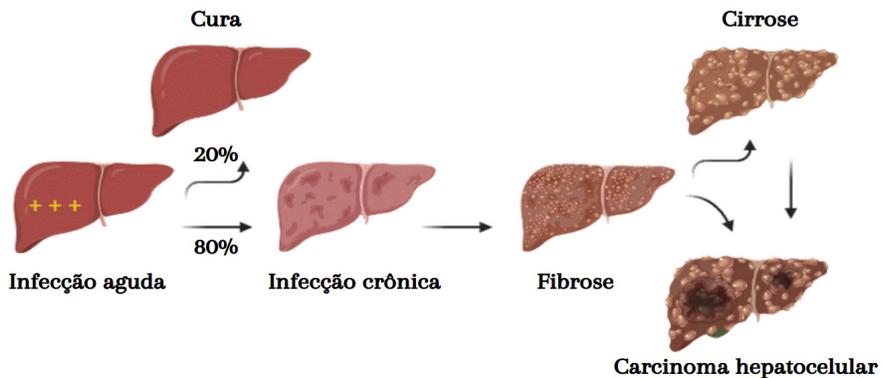
através do compartilhamento de seringas entre usuários de drogas injetáveis; e nos países menos desenvolvidos, através da reutilização de utensílios cirúrgicos sem esterilização e transfusão de sangue e plasma não-testados (Hauri *et al.*, 2004; OMS, 2022). O HCV também pode ser transmitido da mãe para o filho, mas é uma forma menos comum de transmissão, assim como a transmissão pela via sexual. A OMS calcula que a cada ano surgem novos 1,5 milhões de casos e estima 3,2 milhões de crianças e adolescentes com hepatite C crônica no mundo (OMS, 2022).

No Brasil, de 2000 a 2021 foram notificados 414.892 casos de hepatite C (considerando a detecção por um dos marcadores: anti-HCV ou HCV-RNA reagente). Em 2021 foi detectada uma taxa de 5,2 casos a cada 100 mil habitantes. Não é possível identificar a forma mais frequente de transmissão no país, visto que em 58,3% dos casos notificados se destaca a desinformação da população (Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, Ministério da Saúde, 2022). De 2008 a 2021 foram notificados 62.611 óbitos associados à hepatite C. As taxas de óbitos pelo HCV como causa básica são maiores na região Sudeste do Brasil (55,8%), seguido pela região Sul (23,8%), que são também as regiões de maior prevalência de casos entre 1999 e 2020 no Brasil (região Sudeste com 47,8% dos casos, região Sul com 31,8%) (Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, Ministério da Saúde, 2022).

O vírus da hepatite C: São descritos atualmente 1-8 genótipos do HCV e 90 subtipos (a, b, c, etc). Entre os genótipos há diferença de 30% na sequência gênica; já entre os subtipos há diferença de 15% (Duncan *et al.*, 2020). O oitavo genótipo foi descoberto recentemente em 4 pacientes de Punjab, uma região da Índia, não relacionados epidemiologicamente (Borgia *et al.*, 2018). Dentre os subtipos ainda existem quasiespécies, ou seja, devido à alta taxa de mutação do vírus ocorrem variações gênicas menores das populações virais de diferentes hospedeiros, fazendo com que cada indivíduo possua suas próprias populações (Martell *et al.*, 1992). Globalmente, a prevalência de infecção é pelo genótipo 1, seguido do 3. No Brasil, são prevalentes as infecções pelos genótipos 1a (40,9%), 1b (30,2%) e 3 (23,8%) (Nutini *et al.* 2020; Blach *et al.*, 2017). Identificar o genótipo do vírus é de extrema importância para direcionar o tratamento do paciente; e alguns genótipos apresentam diferentes variantes que implicam em maior ou menor resistência a determinado tratamento (Nutini *et al.*, 2020). No Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT) do Ministério da Saúde (2019), a necessidade de realização da genotipagem viral depende dos esquemas terapêuticos disponíveis.

História natural da infecção pelo vírus da hepatite C: A consequência imediata do estabelecimento da infecção por HCV é uma hepatite aguda, assintomática na maioria dos casos; nos casos sintomáticos, os sinais costumam ser inespecíficos, dificultando a suspeita de infecção pelo HCV. Em uma minoria de indivíduos (em torno de 20%-30%) com a infecção aguda o organismo consegue eliminar espontaneamente o vírus (*clearance* viral espontâneo), mas ainda não se sabe exatamente os mecanismos ou condições em que

isso pode ocorrer (Maasoumy & Wedemeyer, 2012). A infecção pelo HCV é considerada crônica após 6 meses estabelecida e ocorre em até 70%-80% dos casos (Manns *et al.*, 2017). No fígado de um paciente cronicamente infectado há inflamação constante, podendo gerar fibrose (alteração caracterizada por tecido conjuntivo substituindo o tecido hepático) e esteatose (gordura), que podem evoluir para a cirrose hepática. A cirrose é fator de risco para o desenvolvimento do CHC (Ministério da Saúde, 2021), que é o tipo mais frequente de câncer no fígado (Figura 1). Ainda não se sabe exatamente como o HCV danifica as células hepáticas, mas se supõe que o dano é mediado pelo sistema imunitário do hospedeiro, já que a fibrose acontece pelo constante processo inflamatório, com o recrutamento de células dendríticas hepáticas que secretam colágeno e induzem mais sinalização pró-inflamatória (Lee *et al.* 2015; Morozov & Lagaye, 2018). Células como Th2 (*T helper 2*) e T CD8+ (citotóxicas) podem ter um papel importante na inflamação crônica e apoptose de hepatócitos, respectivamente (Manns *et al.*, 2017), o que reforça o envolvimento do sistema imune. A cirrose, por sua vez, se caracteriza por extensa substituição do tecido hepático por fibroso e formação de nódulos, levando à perda de função hepática (Anthony *et al.*, 1978; Ferrell, 2000).



A partir da infecção aguda, em torno de 20%-30% dos casos evoluem para cura e de 70%-80% dos casos para infecção crônica, que geralmente evolui para fibrose, podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular, ou até mesmo evoluir diretamente da fibrose para o carcinoma hepatocelular.

Fonte: do autor.

Figura 1 — História natural da infecção pelo vírus da hepatite C

Tratamento da hepatite C crônica: Por cerca de 15 anos o tratamento padrão para hepatite C crônica vinha sendo feito com uma combinação de ribavirina (RBV), que é um análogo sintético da guanosina e possui ação antiviral, e interferon-alfa peguillado. Interferons (IFN) são classes de proteínas produzidas pelo hospedeiro frente a infecções virais e que modulam a ação imunológica em presença do patógeno, causando uma resistência à

infecção viral. IFN do tipo I são expressas principalmente por células do sistema imune inato (Negishi *et al.*, 2018). Esse tratamento combinado possibilita uma resposta virológica sustentada (RVS) moderada, que é quando o RNA do HCV não é detectado mesmo após a suspensão do tratamento. Atualmente, cada vez mais antivirais de ação direta (DAAs), que têm como alvo proteínas virais, estão sendo desenvolvidos uma vez que se tem maior conhecimento sobre o ciclo infeccioso do HCV (Feeney & Chung, 2014; Liang *et al.*, 2013). A introdução dos DAAs no tratamento da hepatite C, como sofosbuvir e daclatasvir, levou ao aumento das taxas de RVS, redução no tempo de tratamento e menos efeitos adversos (Morozov & Lagaye, 2018).

Doenças metabólicas e prevalência nos pacientes com hepatite C: Síndrome metabólica é definida como um grupo de fatores de risco para doenças cardiovasculares que podem levar à morte. Para ser diagnosticado com síndrome metabólica, o indivíduo deve apresentar ao menos três dos fatores de risco: alta circunferência abdominal (>88 cm em mulheres, >102 cm em homens); hipertensão arterial (>135/85 mmHg); glicemia alterada ou diagnóstico de diabetes (>110 mg/dl); alto nível de triglicerídeos (>150mg/dl); baixo nível de colesterol HDL (<50 mg/dl nas mulheres, <40 mg/dl em homens) (National Heart, Lung and Blood Institute, 2022; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), 2011). A resistência à insulina é considerada a base da síndrome metabólica. No indivíduo resistente à insulina, não se metaboliza a glicose adequadamente e o organismo produz ainda mais insulina, elevando seu nível no sangue (Ministério da Saúde, 2021). O índice HOMA-IR (modelo homeostático de avaliação de resistência à insulina) é um modelo matemático utilizado para avaliar a resistência à insulina (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019).

Já foi demonstrada associação entre doença hepática não-alcoólica e esteatohepatite não-alcoólica com síndrome metabólica (Marceau *et al.*, 1999; Marchesini *et al.*, 1999; Cortez-Pinto, 2005). A diabetes mellitus 2 (DM2) é uma doença crônica que ocorre quando o organismo não consegue utilizar a insulina produzida, sendo uma doença que resulta principalmente do excesso de peso. A prevalência de doença hepática não-alcoólica em pacientes diabéticos varia de 50 a 90% (Chan *et al.*, 2013; Prashanth *et al.*, 2009). O fígado é um órgão importante para o metabolismo da glicose e sua infecção crônica pode estar diretamente relacionada com as ocorrências de síndromes metabólicas. A interação entre o HCV e o metabolismo de lipídios e de glicose não é completamente compreendida. No metabolismo da glicose há mecanismos associados com aumento da glicemia e no metabolismo lipídico há mecanismos de acúmulo de lipídios no fígado; associados a um quadro inflamatório (Kralj *et al.*, 2016). Em um estudo brasileiro feito com 97 pacientes com hepatite C, 21,8% apresentavam síndrome metabólica, 43,8% eram pré-diabéticos, 12,5% eram diabéticos e 19,3% eram obesos (Estefan *et al.*, 2021). Em diversos estudos no mundo foi demonstrada a alta prevalência de resistência insulínica, DM2, síndrome metabólica e obesidade em pacientes com hepatite C crônica (Shaheen *et al.*, 2007; Moucari *et al.*,

2008; Rouabhia *et al.*, 2010; Mostafa *et al.*, 2010; Van der Poorten *et al.*, 2010). A presença de síndrome metabólica no paciente com hepatite C crônica tende a piorar o quadro da doença, contribuindo com o avanço para cirrose e CHC (Ashfaq & Khalid, 2017). Então, é de extrema importância entender como a infecção viral pode influenciar na evolução da síndrome metabólica.

Variabilidade genética da população e biomarcadores na hepatite C:

Polimorfismos são variações em uma sequência gênica que acometem mais de 1% da população geral. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs - *single nucleotide polymorphisms*) possuem dois alelos, que correspondem à variação de uma base em uma determinada posição da sequência. SNPs são importantes objetos de pesquisa em direção à medicina personalizada em genômica, pois podem indicar se um indivíduo possui maior ou menor suscetibilidade a certas doenças, indicar a eficácia de determinadas terapias medicamentosas, entre outros. A determinação do SNP pode ainda apontar o prognóstico de algumas doenças infecciosas quando associado com o nível de expressão de citocinas. Dessa forma, milhares de SNPs têm sido identificados e catalogados em diversas populações do mundo (Thompson & Thompson *Genética Médica*, 2008). Na busca por biomarcadores, alguns SNPs têm sido estudados em relação à hepatite C crônica associados à resposta ao tratamento, como SNPs no gene IL28b e associados à progressão da fibrose, cirrose e CHC, como o SOCS3, PNPLA3 e EGF (Ramos *et al.*, 2012; Costa, 2018).

Gene supressor de sinalização de citocina 3 (SOCS3): O gene supressor de sinalização de citocina 3 está localizado no cromossomo 17 e pertence à família SOCS (supressor de sinalização de citocina). A família SOCS compreende 8 proteínas (SOCS1-7 e CIS) e seus membros são reguladores negativos de sinalização de citocinas (Carow & Rottenberg, 2014). Uma regulação negativa, também chamada de *feedback* negativo, é um evento necessário para a manutenção da homeostase no organismo, impedindo a hipersecreção de substâncias (nesse caso, citocinas) pelo corpo em resposta a um estímulo inicial, assim impedindo também a hiperatividade do tecido alvo dessa resposta (Tratado de fisiologia médica, 2011).

O gene de SOCS3 é conservado, sendo encontrado em uma variedade de seres vivos do reino animal. Sua proteína apresenta 225 resíduos de aminoácidos e 3 domínios: N-terminal, que contém a região inibidora de quinase; de homologia a Src 2 (SH2); e caixa SOCS (White & Nicola, 2013).

Citocinas são proteínas solúveis liberadas pelas células para regular diferenciação, maturação, proliferação, recrutamento de células e transcrição de genes associados a uma ação pró- ou anti-inflamatória contra patógenos (Ramani *et al.*, 2015). Essa regulação do sistema imune conta com a proteína SOCS3 agindo em seu *feedback* negativo na via JAK/STAT (Janus quinase/transdutor de sinal e ativador de transcrição). Essa via é ativada quando uma citocina se liga ao receptor transmembrana glicoproteína 130 (gp130), o que leva à ativação e fosforilação de JAK e fosforilação do receptor, o que culmina na dimerização

de STAT3. O dímero de STAT3 migra ao núcleo da célula e ativa fatores de transcrição que, então, alteram a função celular (Kumar Mishra *et al.*, 2016). Um dos genes transcritos e traduzidos é o gene da proteína SOCS3 que, após traduzida, age simultaneamente no receptor gp130 e em JAK, inibindo ação adicional da cascata. A proteína SOCS3 também está implicada em regulações independentes do receptor gp130, inibindo ação de STAT3 e também responde a outros estímulos, como a lipopolissacarídeos e adenosina monofosfato cíclico (Carow & Rottenberg, 2014; Yoshimura *et al.*, 2007). SOCS3 está envolvido na regulação da leptina, hormônio secretado por células do tecido adiposo que age inibindo a fome e seus altos níveis estão relacionados com o desenvolvimento de DM2. Quando a leptina se liga ao receptor de leptina (LRb), gera a fosforilação de resíduos de tirosina de Jak2. Um dos resíduos recruta STAT3, que ativa a inibição por SOCS3. Outro resíduo recruta a tirosina-fosfatase SHP-2, que também se liga a SOCS3 e modula o *feedback* negativo de LRb (Myers *et al.*, 2008). O domínio caixa SOCS é responsável por mediar degradação por proteassoma. Através dele, SOCS3 forma uma ubiquitina ligase E3, que liga uma poliubiquitina na proteína-alvo, que estará ligada ao domínio SH2 de SOCS3, e sendo marcada será direcionada para degradação (White & Nicola, 2013). Dessa forma, SOCS3 age levando à degradação as proteínas IRS-1 e IRS-2, que são substratos de receptores de insulina, assim bloqueando ação da insulina (Rui *et al.*, 2002).

Assim, tendo em vista a atuação de SOCS3 no organismo, a história natural da infecção pelo HCV e a presença de distúrbios metabólicos em pacientes cronicamente infectados pelo HCV, esta revisão tem como objetivo avaliar o papel de SOCS3 na hepatite C crônica. Diante disso, este trabalho busca explorar estudos clínicos com foco nas consequências dos diferentes níveis de expressão de SOCS3 e seus polimorfismos, e sua associação com resposta ao tratamento, progressão de doença hepática e desenvolvimento de alterações metabólicas.

2 | METODOLOGIA

A metodologia consiste em uma análise narrativa da literatura (Unesp, 2015). A busca foi feita na plataforma PubMed, do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) em dezembro de 2021. A pesquisa feita com as palavras-chave “*SOCS3 hepatitis C*” gerou 84 resultados, dos quais 13 foram selecionados. Outras palavras-chave foram utilizadas, como “*SOCS3 HCV*”, “*SOCS3 insulin HCV*”, “*SOCS3 insulin hepatitis C*” mas geraram menos resultados e os seus resultados apresentados já estavam compreendidos na primeira pesquisa. Outros dois trabalhos, brasileiros, foram adicionados à revisão, totalizando assim 15 trabalhos analisados. Foram excluídos estudos em modelo animal, estudos *in vitro*, estudos em coinfetados HCV/HIV e artigos de revisão. Assim, o foco foi estudos clínicos, com pacientes, de forma que se pôde fazer uma comparação entre eles. Também foram utilizados *websites* oficiais como da OMS, Ministério da Saúde e SBEM.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para análise dos resultados e discussão foram selecionados 15 trabalhos científicos publicados entre os anos de 2006 e 2018 que fazem ensaios clínicos abrangendo os temas de níveis de expressão de SOCS3, polimorfismos genéticos de SOCS3, obesidade, resistência insulínica e resposta ao tratamento em pacientes com hepatite C crônica (Tabela 1).

Autor	Ano	País	Nº de pacientes	Metodologia	Resultados encontrados
Walsh <i>et al.</i>	2006	Austrália	218	PCR em tempo real e imunohistoquímica	Pacientes obesos e pacientes não respondedores com hepatite C crônica tinham maior expressão de SOCS3.
Persico <i>et al.</i>	2007	Itália	198	PCR em tempo real e <i>Western Blotting</i>	SOCS3 com níveis maiores em pacientes não-respondedores, independente do genótipo viral. Em uma análise multivariada, SOCS3 foi o único preditor de resposta ao tratamento. Pacientes tratados com PEG-IFN-alfa e RBV.
Persico <i>et al.</i>	2008	Itália	346	PCR em tempo real e <i>Western Blotting</i>	Expressão basal de mRNA de SOCS3 estava aumentado nos grupos não respondedores. Genótipo rs4969170 AA fortemente associado à falha terapêutica e carreadores desse genótipo tinham maiores níveis de mRNA e proteínas SOCS3. Tratamento com PEG-IFN e RBV, pacientes infectados com HCV genótipo 1b.
Vanni <i>et al.</i>	2009	Itália	14	Calorimetria indireta	A diminuição da supressão de EGP (produção de glicose endógena) estimulada por insulina está associada com aumento dos níveis de expressão hepática de SOCS3.
Myiaaki <i>et al.</i>	2009	Japão	59	Imunohistoquímica	Expressão de SOCS3 no fígado antes de terapia com IFN foi correlacionado com aumento de resistência à insulina e pode estimar a resposta ao tratamento com IFN. Maioria dos pacientes tratados com IFN-alfa-2b e RBV.
Zheng <i>et al.</i>	2012	China	290	PCR em tempo real	Genótipo AA e alelo A de rs4969170 de SOCS3 foi significativamente mais comum nos pacientes resistentes à insulina do que no grupo não-resistente. Haplótipo G-C associado a não-resistência à insulina. Fatores independentes para resistência à insulina: genótipo AA (rs4969170), HCV genótipo 1 e alto IMC. Pacientes sem terapia antiviral pelo último ano anterior ao estudo.

Pascarella <i>et al.</i>	2012	Suíça	107	Imunohistoquímica	Não foram encontradas associações entre expressão hepática de mRNA de SOCS3 e o ensaio de modelo de homeostase de resistência insulínica. Expressão intra-hepática de SOCS3 não prediz resposta ao tratamento na hepatite C crônica. Associação encontrada entre SOCS3 e cirrose, junto com idade.
Melo <i>et al.</i>	2012	Brasil	142	PCR em tempo real	Não foi encontrada associação significativa entre resposta ao tratamento baseado em IFN e polimorfismos em SOCS3 no rs4969170 em pacientes com hepatite C crônica. Tratamento com IFN e RBV.
El-Saadany <i>et al.</i>	2013	Egito	60	Imunohistoquímica e <i>Western Blotting</i>	SOCS3 com maior expressão em pacientes com hepatite C crônica do que em pacientes controle. SOCS3 com maior expressão em pacientes não-respondedores do que em respondedores. Tratamento com PEG-IFN-alfa2a.
Angelo <i>et al.</i>	2013	Brasil	181	PCR em tempo real	Genótipo rs4969170 GG de SOCS3 possui ação protetora para atingir resposta virológica sustentada. Tratamento com PEG-IFN-2a ou 2b e RBV.
Wójcik <i>et al.</i>	2014	Polônia	31	PCR em tempo real	Não foram encontradas relações entre o perfil de adipocinas, índice HOMA-IR e expressão hepática de SOCS3.
Martinez <i>et al.</i>	2015	Austrália	38	PCR em tempo real, <i>Western Blotting</i> , ELISA	Aumento de expressão de SOCS3 em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes não respondedores e expressão relacionada com alto IMC. Altos níveis de IL-6 no grupo com alta expressão de SOCS3. IL-6 induz SOCS3 e neutralização de IL-6 reduz os níveis de SOCS3. O eixo IL-6/SOCS3 possui papel crucial no grupo com alto IMC e não respondedor. Terapia com PEG-IFN e RBV.
Aslam <i>et al.</i>	2016	Paquistão	250	PCR em tempo real e ARMS-PCR	A diferença de expressão do gene SOCS3 foi associada com resposta ao tratamento, sendo considerada estatisticamente significativa. Quanto aos polimorfismos, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a distribuição dos alelos e a resposta ao tratamento. Tratamento com PEG-IFN e RBV.

Naz <i>et al.</i>	2018	Paquistão	332	PCR em tempo real	Expressão de SOCS3 nos grupos tratados com IFN e com DAAs, respectivamente, foi de 3,7 vezes e 2 vezes maiores em relação ao grupo saudável. Também houve diferença significativa de expressão de SOCS3 no grupo tratado com IFN/RBV para o grupo tratado com DAAs. Pacientes tratados com IFN e com DAAs.
Jadid <i>et al.</i>	2018	Marrocos	601	PCR em tempo real	Variação em polimorfismo rs4969168 de SOCS3 está associada com <i>clearance</i> espontâneo do HCV. A frequência de genótipos AA foi maior em pacientes com doença hepática avançada comparado com o grupo com hepatite crônica para ambos os polimorfismos em rs4969168 e rs4969170. Genótipos AA também foram encontrados associados a maior risco de carcinoma hepatocelular. Foi encontrada associação significativa entre haplótipo e progressão da doença hepática, considerando genótipos AG e AA, de ambos os polimorfismos, com maiores riscos de progressão para fibrose hepática, comparados ao genótipo GG. mRNA de SOCS3 foi mais expresso em leucócitos periféricos de pacientes com carcinoma hepatocelular do que nos pacientes com hepatite crônica. Polimorfismo em rs4969170 GG associado com maior LDL e colesterol total, e AA com maiores níveis de glicose em jejum de pacientes com infecção crônica pelo HCV.

Tabela 1 — Relação dos artigos selecionados, o ano e país de publicação, número de pacientes estudados e principais resultados encontrados.

Fonte — do autor. Os artigos estão em ordem crescente do ano de publicação. ARMS: *Amplification Refractory Mutation System*; DAAs: antivirais de ação direta; EGP: produção de glicose endógena; ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*; HCV: vírus da hepatite C; HOMA-IR: Modelo homeostático de avaliação de resistência à insulina; IFN: interferon; IL-6: interleucina 6; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PBMC: células mononucleares do sangue periférico; PCR: reação em cadeia da polimerase; PEG-IFN: interferon peguilado; RBV: ribavirina; mRNA: RNA mensageiro; SOCS3: supressor de sinalização de citocina 3.

Os níveis de expressão de SOCS3 na hepatite C crônica — falha terapêutica e resistência à insulina: Dentro desse tema, encontramos três trabalhos que encontraram associação de altos níveis de expressão de SOCS3 com distúrbio metabólico e falha terapêutica (Walsh *et al.*, 2006; Myiaaki *et al.*, 2009; Martinez *et al.*, 2015). Um trabalho (Vanni *et al.*, 2009) encontrou associação de altos níveis de expressão de SOCS3 com distúrbio metabólico. Quatro trabalhos relacionaram os níveis de expressão de SOCS3 com falha terapêutica (Persico *et al.*, 2007; El-Saadany *et al.*, 2013; Aslam *et al.*, 2016; e Naz *et al.*, 2018). Um estudo (Pascarella *et al.*, 2012) não encontrou relação dos níveis de SOCS3 com distúrbios metabólicos ou falha terapêutica. Outro estudo não encontrou

associação entre os níveis de SOCS3 com distúrbio metabólico (Wójcik *et al.*, 2014). Jadid *et al.* (2018), em uma abordagem diferente, encontrou associação entre altos níveis de SOCS3 e avanço da doença hepática. SOCS3 foi associado com resistência à insulina e não-resposta ao tratamento da hepatite C crônica. A infecção pelo HCV pode causar uma super-regulação na proteína, que age inibindo retroativamente receptores de IFN e de leptina, respectivamente implicados na resposta ao tratamento e na síndrome metabólica que pode estar presente nos pacientes com hepatite C. Os altos níveis de expressão de SOCS3 podem ser avaliados para futuras terapias alternativas ou adjuvantes consistindo numa inibição da proteína. A resistência à insulina também pode ser tratada junto da hepatite C, podendo gerar resultados mais satisfatórios.

Polimorfismos genéticos de SOCS3: Dentro das pesquisas sobre polimorfismos de SOCS3 encontramos dois trabalhos que não encontraram associação entre polimorfismos de SOCS3 e falha terapêutica (Aslam *et al.*, 2016; Melo *et al.*, 2012). Um trabalho encontrou associação de genótipo AA (rs4969170) com falha terapêutica e altos níveis de SOCS3 (Persico *et al.*, 2008), assim como um trabalho (Angelo *et al.*, 2013) encontrou que genótipo GG (rs4969170) tem ação protetora para atingir resposta virológica sustentada. Sobre o mesmo genótipo, Zheng *et al.* (2012) encontrou associação com resistência à insulina. Enquanto Jadid *et al.* (2018) encontrou associação deste genótipo com distúrbios da glicose e do metabolismo lipídico e, ainda, deste mesmo genótipo, juntamente com genótipo AA (rs4969168), com avanço da doença hepática.

Apesar de grande parte dos pacientes responder ao tratamento antiviral atualmente, com dados que atingem mais de 95% (Falade-Nwulia *et al.*, 2017) é importante manter a busca por biomarcadores na hepatite C crônica. Assim, destaca-se a relevância de investigar o papel de SOCS3 em pacientes com infecção crônica pelo HCV, pois ainda há pacientes que não respondem ao tratamento e pode haver mais de um fator envolvido nessa resposta, tanto relacionados ao vírus quanto ao hospedeiro. O gene SOCS3 pode ser estudado como um biomarcador de prognóstico na hepatite C crônica, assim como seus estudos podem fornecer dados que possam ser utilizados na criação de novos alvos terapêuticos ou terapias adjuvantes em relação aos altos níveis da proteína. Um problema nos estudos existentes é que boa parte deles não deixa explícito qual tipo de tratamento os pacientes fazem. No Brasil, há poucos dados sobre o gene e proteína SOCS3 e seu papel em relação à hepatite C crônica e é de interesse que tenhamos o perfil genético de nossa população e seus desdobramentos clínicos. Assim, esta revisão abre perspectivas para a busca por polimorfismos em SOCS3 de pacientes brasileiros com infecção crônica pelo HCV e sua associação com prognóstico, a fim de aumentar os dados da população brasileira, escassos até o momento.

4 | CONCLUSÕES

SOCS3 foi associado com resistência à insulina e não-resposta ao tratamento da hepatite C crônica. A infecção pelo HCV pode causar uma super-regulação na proteína, que age inibindo retroativamente receptores de IFN e de leptina, respectivamente implicados na resposta ao tratamento e na síndrome metabólica que pode estar presente nos pacientes com hepatite C. Assim, altos níveis de expressão de SOCS3 podem ser avaliados para futuras terapias alternativas ou adjuvantes consistindo numa inibição da proteína. A resistência à insulina também pode ser tratada junto da hepatite C, podendo gerar resultados mais satisfatórios. Polimorfismos genéticos de SOCS3 podem ser estudados com o intuito de fornecer um prognóstico do paciente, também podendo direcionar ao melhor tratamento. Há poucos dados sobre o perfil genético de SOCS3 na população brasileira, assim como seu perfil de expressão nos pacientes com hepatite C crônica e os resultados que isso nos leva em relação ao tratamento e ao desenvolvimento de síndromes metabólicas.

REFERÊNCIAS

- ANGELO, D. A. L.; CAVALCANTE, L. N.; ABE-SANDES, K. *et al.* **Myxovirus resistance, osteopontin and suppressor of cytokine signaling 3 polymorphisms predict hepatitis C virus therapy response in an admixed patient population: Comparison with IL28B.** *Clinics*, vol. 68, no. 10, p. 1325–1332, 2013.
- ANTHONY, P. P.; ISHAK, K. G.; NAYAK, N. C. *et al.* **The morphology of cirrhosis' Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization.** *Journal of Clinical Pathology*, vol. 31, p. 395–414, 1978.
- ASHFAQ, U. A.; KHALID, H. **Mechanism of hepatitis C virus–induced diabetes mellitus.** *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, vol. 27, no. 4, p. 363–371, 2017.
- ASLAM, R.; RAZA, S. M.; NAEEMI, H. *et al.* **SOCS3 mRNA expression and polymorphisms as pretreatment predictor of response to HCV genotype 3a IFN-based treatment.** *SpringerPlus*, vol. 5, no. 1, 2016.
- BLACH, S.; ZEUZEM, S.; MANNIS, M. *et al.* **Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study.** *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, vol. 2, no. 3, p. 161–176, 2017.
- BORGIA, S. M.; HEDSKOG, C.; PARHY, B. *et al.* **Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: Expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes.** *Journal of Infectious Diseases*, vol. 218, no. 11, p. 1722–1729, 2018.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br>> Acesso em dezembro de 2021.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico: hepatites virais 2022.**, p. 1–84, 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções**. vol. 1, p. 138, 2019.

CAROW, B.; ROTTENBERG, M. E. *et al.* **SOCS3, a major regulator of infection and inflammation**. *Frontiers in immunology*. Vol 5. 2014.

CHAN, W. K.; TAN, A. T. B.; VETHAKKAN, S. R. *et al.* **Non-alcoholic fatty liver disease in diabetics - prevalence and predictive factors in a multiracial hospital clinic population in Malaysia**. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, vol. 28, no. 8, p. 1375–1383, 2013.

CORTEZ-PINTO, H. **Concluding remarks: metabolic syndrome, liver and HCV**. *Aliment Pharmacol Ther.* 22 (Suppl. 2): 83–85. 2005.

COSTA, P. F. **Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes PNPLA3 e EGF em pacientes com hepatite C crônica: associação com evolução de doença hepática**. Trabalho de conclusão de curso. Rio de Janeiro, p 69. 2018.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Clannad - Editora Científica. 2019-2020.

DUNCAN, J. D.; URBANOWICZ, R. A.; TARR, A. W. *et al.* **Hepatitis C virus vaccine: Challenges and prospects**. *Vaccines*, vol. 8, no. 1, p. 1–23, 2020.

EL-SAADANY, S.; ZIADA, D. H.; BASSAT, H. El. *et al.* **The role of hepatic expression of STAT1, SOCS3 and PIAS1 in the response of chronic hepatitis C patients to therapy**. *Canadian Journal of Gastroenterology*, vol. 27, no. 2, p. 13–18, 2013.

ESTEFAN, S.; BRANDÃO-MELO, C. E.; DOS SANTOS SILVA, C. M. *et al.* **Metabolic Evaluation in Patients With Hepatitis C Treated With Direct Antiviral Agents**. *Frontiers in Medicine*, vol. 8, no. May, p. 1–8, 2021.

FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRONÔMICAS. **Tipos de revisão de literatura**. Faculdade de Ciências Agrônomicas UNESP Campus de Botucatu, p. 9, 2015.

FALADE-NWULIA, O.; SUAREZ-CUERVO, C.; NELSON, D. R. *et al.* **Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review**. *Ann Intern Med.* 166(9): 637–648. 2017.

FEENEY, E. R.; CHUNG, R. T. **Antiviral treatment of hepatitis C**. *BMJ*, vol. 349. Março, 2014.

FERRELL, L. **Liver Pathology: Cirrhosis, Hepatitis, and Primary Liver Tumors**. Update and Diagnostic Problems. [S. l.: s. n.], 2000.

HALL, J. E., GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. 12ª Ed. Elsevier. 2011.

HAURI, A. M.; ARMSTRONG, G. L.; HUTIN, Y. J. F.. **The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings**. *International Journal of STD & AIDS*, UK. 15: 7-16. Janeiro, 2004.

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Disponível em: <<https://ictv.global/taxonomy>> Acesso em dezembro de 2021.

JADID, F. Z.; CHIHAB, H.; ALJ, H. S. *et al.* **Control of progression towards liver fibrosis and hepatocellular carcinoma by SOCS3 polymorphisms in chronic HCV-infected patients.** *Infection, Genetics and Evolution*, vol. 66, no. May, p. 1–8, 2018.

KRALJ, D.; JUKIĆ, L. V.; STOJSAVLJEVIĆ, S. *et al.* **Hepatitis C virus, insulin resistance, and steatosis.** *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, vol. 4, no. 1, p. 66–75, 2016.

KUMAR MISHRA, K.; GUPTA, S.; BANERJEE, K. **Research Communication SOCS3 Induces Neurite Differentiation and Promotes Neuronal Cell Survival.** *IUBMB Life*, vol. 68, no. 6, p. 468–476, 2016.

LEE, Y. A.; WALLACE, M. C.; FRIEDMAN, S. L. **Pathobiology of liver fibrosis: A translational success story.** *Gut*, vol. 64, no. 5, p. 830–841, 2015.

LIANG, T. J.; GHANY, M. G. **Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection.** *New England Journal of Medicine*, vol. 368, no. 20, p. 1907–1917, 2013.

MAASOUMY, B.; WEDEMEYER, H. **Natural history of acute and chronic hepatitis C.** *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, vol. 26, no. 4, p. 401–412, 2012.

MARCEAU, P.; BIRON, S.; HOULD, F. S. *et al.* **Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 84, no. 5, p. 1513–1517, 1999.

MARCHESINI, G.; BRIZI, M.; MORSELLI-LABATE, A. M. *et al.* **Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance.** *American Journal of Medicine*, vol. 107, no. 5, p. 450–455, 1999.

MANNS, M. P.; BUTI, M.; GANE, E. *et al.* **Hepatitis C virus infection.** *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 3, 2017.

MARTELL, M.; ESTEBAN, J. I.; QUER, J. *et al.* **Hepatitis C Virus (HCV) Circulates as a Population of Different but Closely Related Genomes: Quasispecies Nature of HCV Genome Distribution.** [S. l.: s. n.], 1992.

MARTINEZ, D.; PALMER, C.; SIMAR, D. *et al.* **Characterisation of the cytokine milieu associated with the up-regulation of IL-6 and suppressor of cytokine 3 in chronic hepatitis C treatment non-responders.** *Liver International*, vol. 35, no. 2, p. 463–472, 2015.

MELO, C. E.; ARAUJO, E. S.; MANCHIERO, C. *et al.* **Lack of association between SOCS3 rs4969170 and interleukin 28B genes with therapeutic response in Brazilian HCV carriers treated with PEG-IFN/RBV.** *HEPATOLOGY*, v.56, suppl.1, p.1025A-1025A, 2012. Disponível em: <<https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/2894?mode=full>> Acesso em dezembro de 2021.

MOROZOV, V. A.; LAGAYE, S. **Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy.** *World Journal of Hepatology, California, EUA*. 10(2): 186-212. Fevereiro, 2018.

MOSTAFA, A.; MOHAMED, M. K.; SAID, M. *et al.* **Hepatitis C infection and clearance: Impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors.** *Gut*, vol. 59, no. 8, p. 1135–1140, 2010.

MOUCARI, R.; ASSELAH, T.; CAZALS-HATEM, D. *et al.* **Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C: Association With Genotypes 1 and 4**, Serum HCV RNA Level, and Liver Fibrosis. *Gastroenterology*, vol. 134, no. 2, p. 416–423, 2008.

MYERS, M. G.; COWLEY, M. A.; MÜNZBERG, H. **Mechanisms of leptin action and leptin resistance**. *Annual Review of Physiology*, vol. 70, p. 537–556, 2008.

MIYAAKI, H.; ICHIKAWA, T.; NAKAO, K. *et al.* **Predictive value of suppressor of cytokine signal 3 (SOCS3) in the outcome of interferon therapy in chronic hepatitis C**. *Hepatology Research*, vol. 39, no. 9, p. 850–855, 2009.

National Heart, Lung and Blood Institute. **Metabolic Syndrome**. Disponível em: <<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/metabolic-syndrome>> Acesso em dezembro de 2021.

NAZ, Z.; WAHID, B.; USMAN, S. *et al.* **Expression of SOCS1 and SOCS3 Genes in Interferon-Treated and Direct-Acting Antiviral Drugs-Treated Hepatitis C Patients**. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, vol. 38, no. 6, p. 255–260, 2018.

NEGISHI, H.; TANIGUCHI, T.; YANAI, H. **The interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family**. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 10, no. 11, p. 1–15, 2018.

NUSSBAUM, R. L.; MELMES, R. R. .; WILLARD, H. F. *et al.* **Thompson & Thompson Genética Médica**. 7ª Ed. Elsevier Editora Ltda. Rio de Janeiro, Brasil. 2008.

NUTINI, M. F. R.; HUNTER, J.; GIRON, L. *et al.* **HCV genotype profile in Brazil of monoinfected and HIV co-infected individuals: A survey representative of an entire country**. *PLoS ONE*, vol. 15, no. 1, p. 1–10, 2020.

Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <<https://www.who.int>> Acesso em novembro de 2022.

PASCARELLA, S.; CLÉMENT, S.; DILL, M. T. *et al.* **Intrahepatic mRNA levels of SOCS1 and SOCS3 are associated with cirrhosis but do not predict virological response to therapy in chronic hepatitis C**. *Liver International*, vol. 33, no. 1, p. 94–103, Out. 2012.

PERSICO, M.; CAPASSO, M.; PERSICO, E. *et al.* **Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy**. *Hepatology*, vol. 46, no. 4, p. 1009–1015, 2007.

PERSICO, M.; CAPASSO, M.; RUSSO, R. *et al.* **Elevated expression and polymorphisms of SOCS3 influence patient response to antiviral therapy in chronic hepatitis C**. *Gut*, vol. 57, no. 4, p. 507–515, 2008.

PRASHANTH, M.; GANESH, H. K.; VIMA, V. M. *et al.* **Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus**. *J Assoc Physicians India*. 57:205-10; 2009.

RAMANI, T.; AULETTA, C. S.; WEINSTOCK, D.; *et al.* **Cytokines: The Good, the Bad, and the Deadly**. *International Journal of Toxicology*. Vol. 34(4) 355-365. 2015.

RAMOS, J. A.; RAMOS, A. L. de A.; HOFFMANN, L. *et al.* **A single nucleotide polymorphism, rs129679860, in the IL28B locus is associated with the viral kinetics and a sustained virological response in a chronic, monoinfected hepatitis C virus genotype-1 Brazilian population treated with pegylated interferon-ribavirin.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, vol. 107, no. 7, p. 888–892, 2012.

ROUABHIA, S.; MALEK, R.; BOUNECER, H. *et al.* **Prevalence of type 2 diabetes in algerian patients with hepatitis C virus infection.** *World Journal of Gastroenterology*, vol. 16, no. 27, p. 3427–3431, 2010.

RUI, L.; YUAN, M.; FRANTZ, D. *et al.* **SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2.** *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 44, p. 42394–42398, 2002.

SHAHEEN, M.; ECHEVERRY, D.; OBLAD, M. G. *et al.* **Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III].** *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 75, no. 3, p. 320–326, 2007.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Síndrome Metabólica.** Disponível em <<https://www.endocrino.org.br/sindrome-metabolica>> Acesso em janeiro de 2022.

VAN DER POORTEN, D.; SHAHIDI, M.; TAY, E. *et al.* **Hepatitis C virus induces the cannabinoid receptor 1.** *PLoS ONE*, vol. 5, no. 9, p. 1–10, 2010.

VANNI, E.; ABATE, M. L.; GENTILCORE, E. *et al.* **Sites and mechanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C.** *Hepatology*, vol. 50, no. 3, p. 697–706, 2009.

WALSH, M. J.; JONSSON, J. R.; RICHARDSON, M. M. *et al.* **Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1.** *Gut*, vol. 55, no. 4, p. 529–535, 2006.

WHITE, C.; NICOLA, N. **SOCS3: An essential physiological inhibitor of signaling by interleukin-6 and G-CSF family cytokines.** *Jak-Stat*, vol. 2, no. 4, p. e25045–e25045, 2013.

WÓJCIK, K.; JABŁONOWSKA, E.; OMULECKA, A. *et al.* **Insulin resistance, adipokine profile and hepatic expression of SOCS-3 gene in chronic hepatitis C.** *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 30, p. 10449–10456, 2014.

YOSHIMURA, A.; NAKA, T.; KUBO, M. **SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation.** *Nature Reviews Immunology*, vol. 7, no. 6, p. 454–465, 2007.

ZHENG, Y. Y.; WANG, L. F.; FAN, X. H. *et al.* **Association of suppressor of cytokine signalling 3 polymorphisms with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C.** *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 20, no. 4, p. 273–280, Apr. 2012.

B

Bioinformática 1, 5, 57

Biomarcadores 18, 19, 20, 23, 24, 28, 33, 41

D

Dor 9, 10, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 22

E

Expressão gênica 9, 10, 15, 18

G

Genética 1, 3, 5, 6, 9, 28, 37, 41, 47, 57

H

Hepatite C 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35

I

Inteligência artificial 1, 3

M

Meditação 9, 15, 16, 17, 18, 19, 21

Metreleptina 39, 48

O

Obesidade monogênica não sindrômica 39, 41

P

Polimorfismos 20, 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35

S

Setmelanotide 39, 40, 48, 49

Síndrome metabólica 24, 27, 28, 33, 34, 38

SOCS3 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38

V

Variantes patogênicas 39, 43, 48

Via leptina-melanocortina 39, 41, 42, 43, 46, 48

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br