



Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axa prioritară: Incluziunea social și combaterea sărăciei

Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlu: „Optimizarea prevenției și tratamentului Hepatitelor cronice B și C prin creșterea competențelor personalului medical din România”

Contract: POCU 91/4/8/106781

MODUL ON-LINE Ianuarie 2020

• NOI BIOMARKERI AI INFECTIEI CU VIRUSUL HEPATITIC B

○ Autor: **MONICA MUNTEAN**

cccDNA (covalently circular closed ADN) viral este principala formă genomică responsabilă pentru persistența infecției cu virusul hepatitic B (VHB) și este dovedită persistentă în hepatocitele infectate chiar și după obținerea nedetectabilității viremiei după terapia de lungă durată cu analogi nucleozidici și chiar după obținerea seroconversiei în sistemul s (EASL 2018; Lai C-L, Wong D, Ip P, et al, 2017, p 275).

Reglarea rezervorului intrahepatic al *cccDNA* implică mai mulți factori, inclusiv dinamica infecției la nivelul ficatului și a răspunsului imun antiviral intrahepatic (Levrero M, Pollicino T, Petersen J, et al, 2009, p 581). Mai mult, activitatea transcripțională a *cccDNA* este controlată printr-o reglare epigenetică fină care poate implica factori virali și factori ai organismului gazdă (Nassal M, 2015, p 1972).

Pe lângă nevoia de standardizare a testelor, principala limitare a studiilor asupra *cccDNA* este necesitatea biopsiei hepatice, în acest context fiind evaluați noi biomarkeri surogat.

Este de remarcat faptul că nu toate transcrierile sunt exprimate prin *cccDNA*, acestea putând fi exprimate și prin secvențe virale integrate în genomul gazdă. Replicarea genomului viral nu se poate produce din aceste secvențe virale integrate, însă exprimarea AgHBs se poate

produce fie din genele care codifică sinteza proteinelor din anvelopa virală de la nivelul cccDNA și/ sau din secvențele integrate, explicând cel puțin parțial de ce cuantificarea AgHBs nu este un biomarker perfect pentru evaluarea cccDNA intrahepatic (Zoulim F, Testoni B, Lebossé F, 2013, p 1011).

Cuantificarea nivelului cccDNA și activitatea lui transcripțională este importantă pentru studiile clinice care evaluează concepte noi terapeutice pentru eradicarea infecției cu VHB.

Antigenul legat de antigenul central HBc (AgHBcr) este un biomarker compozit care include mai multe antigene exprimate de genele precore/core: AgHBc, AgHBe și proteina precursoră prec22 (Park Y, Hong DJ, Shin S, et al, 2012, p 770).

Proteinele asociate cu AgHBcr pot fi de asemenea detectate în virionii VHB (particulele Dane, precum și în particulele Dane fără conținut de ADN-VHB) și în virionii care conțin ARN pregenomic (Luckenbaugh L, Kitrinou KM, Delaney WE, et al, 2015, p 561).

Markerul nu se suprapune cu cuantificarea AgHBs și, în contrast cu AgHBs, cuantificarea AgHBcr poate să nu fie influențată de translația din secvențe virale integrate.

Prin urmare, cuantificarea AgHBcr poate furniza informații suplimentare privind activitatea translațională a infecției cu VHB dincolo de cuantificarea AgHBs.

Utilizarea optimă a acestui nou marker în managementul pacienților cu infecție cronică cu VHB este încă un subiect în dezbatere.

S-a demonstrat că nivelul seric al AgHBcr poate reflecta parțial cantitatea ADN-ului intrahepatic și cccDNA în hepatocite, în special la pacienții cu AgHBe pozitiv (Wong DK, Seto W-K, Cheung K-S, et al, 2017).

Poate fi de asemenea util în definirea fazei cronice a infecției cu VHB, în special la pacienții cu AgHBe negativ, precum și evaluarea riscului de HCC pe termen lung (Song G, Yang R, Rao H, et al, 2017, p 473).

Unele studii sugerează că acest biomarker poate fi utilizat de asemenea pentru a monitoriza terapiile antivirale cu analogi nucleozidici sau PegIFN α atât pentru evaluarea eficacității terapeutice cât și a riscului de recidivă după oprirea terapiei cu analogi nucleozidici (Tanaka E, Matsumoto A., 2014, p 5; Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Maylin S, et al, 2016, p 907).

Majoritatea acestor studii au fost efectuate în Japonia însă lipsesc studiile largi de stabilire a corelației la populația caucaziană. Prin urmare, sunt necesare studii suplimentare de

superioritate a acestui marker față de biomarkerii consacrați precum AgHBs și cuantificarea ADN-VHB.

ARN-VHB circulant a fost descris pentru prima dată în 1996 în serul pacienților infectați cu VHB și mai târziu, ca potențial marker nou pentru monitorizarea terapiei cu analogi nucleozidici.

ARN-VHB poate fi eliberat în ser sub formă de ARN pregenomic ambalat sub formă de virioni de către proteinele de înveliș (Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, et al, 2016, p 705), dar caracterizarea completă a acestui ARN circulant este în curs de derulare.

Datorită corelației stranse cu cccDNA intrahepatic, ARN-HBV seric este un marker interesant pentru a studia activitatea transcripțională a cccDNA (Wang J, Du M, Huang H, Chen R, et al, 2017, p 465).

Recent s-a demonstrat o corelație puternică între dinamica ARN-VHB seric cantitativ și clearance-ul AgHBe atât în cursul terapiei cu analogi nucleozidici cât și cu PegIFN α (Van Bömmel F, Van Bömmel A, Krauel A, et al, 2015, p 62) prin utilizarea unei noi reacții de amplificare rapidă a capetelor cADN cu tehnica de PCR (RACE-PCR) (van Bömmel F, Bartens A, Mysickova A, et al, 2015, p 70).

Cuantificarea ARN-VHB poate fi de asemenea utilă pentru evaluarea reboundului viral după întreruperea administrării analogilor nucleozidici (Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, et al, 2016, p 705).

Studiile viitoare trebuie să stabilească dacă testarea simultană a diferitelor biomarkeri de replicare, transcripționali și translaționali vor permite o definiție mai acurată a activității "individuale" a infecției cronice cu VHB, ceea ce va fi benefic pentru predicția rezultatelor terapiei antivirale pe termen lung.

○ **Bibliografie**

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018; 57: 391.
2. Lai C-L, Wong D, Ip P, Kopaniszen M, Seto W-K, Fung J, et al. Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2017;66:275–281.
3. Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M, et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2009;51:581–592.
4. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015; 64:1972–1984.
5. Zoulim F, Testoni B, Lebossé F. Kinetics of intrahepatic covalently closed circular DNA and serum hepatitis B surface antigen during antiviral therapy for chronic hepatitis B: lessons from experimental and clinical studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1011–1013.
6. Park Y, Hong DJ, Shin S, Cho Y, Kim H-S. Performance evaluation of new automated hepatitis B viral markers in the clinical laboratory: two quantitative hepatitis B surface antigen assays and an HBV core-related antigen assay. *Am J Clin Pathol* 2012; 137:770–777.
7. Luckenbaugh L, Kitrinis KM, Delaney WE, Hu J. Genome-free hepatitis B virion levels in patient sera as a potential marker to monitor response to antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2015; 22:561–570.
8. Wong DK, Seto W-K, Cheung K-S, Chong C-K, Huang F-Y, Fung J, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA. *Liver Int* 2017 (in press).
9. Song G, Yang R, Rao H, Feng B, Ma H, Jin Q, et al. Serum HBV core-related antigen is a good predictor for spontaneous HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2017; 89:463–468.

10. Tanaka E, Matsumoto A. Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2014;44:1–8.
11. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Maylin S, Boyer N, Castelnau C, Giuily N, et al. Baseline HBsAg and HBcrAg titres allow peginterferon-based “precision medicine” in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2016;23:905–911.
12. Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, Chen X, Zeng Z, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. *J Hepatol* 2016;65:700–710.
13. Wang J, Du M, Huang H, Chen R, Niu J, Jiang J, et al. Reply to: “Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity”: Consistent loss of serum HBV RNA might predict the “para-functional cure” of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2017;66:462–463.
14. Van Bömmel F, Van Bömmel A, Krauel A, He H, Wat C, Pavlovic V, et al. Serum HBV RNA is an early predictor of HBeAg seroconversion in patients with chronic Hepatitis B (CHB) treated with pegylated interferon alfa-2a (40KD). *Hepatology* 2015;62:336A.
15. van Bömmel F, Bartens A, Mysickova A, Hofmann J, Krüger DH, Berg T, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors. *Hepatology* 2015;61:66–76.