



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 ALTERNATIVE TERAPEUTICE NOI IN HEPATITA B SI D

Februarie 2020

- Autor: **MONICA MUNTEAN**

Alternative terapeutice noi in hepatita B

Exista numeroase studii de cercetare în derulare pentru dezvoltarea de noi alternative terapeutice focusate pe clearance-ul AgHBs la o proporție semnificativă de pacienți, cu scopul principal de:

- oprire a tratamentului fără risc de recidivă virusologică și fără risc de evoluție a bolii hepatice
- scaderea riscului de HCC.

Au fost propuse mai multe definiții ale vindecării hepatitei B în urma opiniilor experților internaționali (Zeisel, Lucifora, Mason et al, 2015, p 11; Lok, Zoulim, Dusheiko et al, 2017). Nu se poate vorbi despre o vindecare completa în cazul hepatitei B din cauza integrării ADN-ului viral în genomul celulei gazdă. Mai mult, cccDNA viral poate fi încă detectat în intrahepatic la unele persoane vindicate după episodul de hepatită acută B, explicând astfel reactivarea replicării VHB la aceste persoane în condiții de imunosupresie profundă (EASL 2018).

Cu cât vindecarea hepatitei B survine în stadii incipiente ale bolii hepatice cu atât riscul de HCC este mai mic.

Noile alternative de tratament aflate în evaluare preclinică și clinică se clasifică în antivirale cu acțiune directă și agenți imunoterapeutici. Antiviralele cu acțiune directă includ inhibitori de intrare ai virusului, medicamente care vizează eliminarea cccDNA, tinte ale transcrierii virale prin siRNA sau oligonucleotide antisens, modulatori ai asamblării nucleocapsidei, alternative de



reducerea eliberării AgHBs în ser. Pentru multe din aceste molecule se afla în derulare studii clinice de faza 1 (Durantel, Zoulim, 2016, p 117).

Actualmente sunt evaluate în studii clinice mai multe alternative terapeutice implicate în modularea imunității pacienților cu hepatită cronică B. Printre acestea, agoniștii receptorilor Toll-like 7 (TLR7) sunt cei mai studiați, dar și alte strategii de restabilire a receptivității IFN α sau altor mecanisme imune înnăscute antivirale (EASL 2018).

Lipsa unui răspuns imun mediat de celulele T în hepatita cronică B se datorează parțial activării receptorilor co-inhibitori și citokinelor imunosupresoare.

Terapiile recente antineoplazice au indicat potențialul inhibitorilor punctului de control pentru a restabili imunitatea adaptativă anti-tumorală. Preocuparea principală a acestor terapii este potențialul de inducere a reactivării hepatitei sau manifestări de autoimunitate. Au fost evaluate unele vaccinuri terapeutice cu rezultate limitate, însă noi formulări de vaccinuri sunt evaluate (Zeisel, Lucifora, Mason et al, 2015, p 11; Durantel, Zoulim, 2016, p 117).

Sunt necesare diverse combinații de antivirale vizând mai multe etape din ciclul de viață al VHB capabile să suprimă replicarea virală și sinteza antigenelor virale și terapii imunomodulatoare pentru restabilirea răspunsului imun față de VHB și care să reușească obținerea vindecării hepatitei.

Având în vedere efortul concertat de descoperire de noi molecule și potențialul de „vindecare” al unor strategii viitoare, este important ca acestea să fie cunoscute atunci când avem în vedere managementul clinic actual al pacienților cu hepatita B. Pacienții care se afla în stadii clinice incipiente și nu sunt eligibili pentru terapie conform ghidurilor actuale pot fi luați în considerare pentru participarea la aceste studii clinice (EASL 2018).

Alternative terapeutice noi în hepatita D

În prezent, pacienții co-infecțați de VHB și HDV sunt tratați cu PegIFN α . Rata de succes a acestor tratamente este însă scăzută.

Sunt în derulare mai multe studii clinice de combinație cu PegIFN α și / sau analogi nucleozidici, inclusiv inhibitori de intrare ai VHB/ VHD (Myrcludex-B) (Bogomolov, Alexandrov, Voronkova et al, 2016, p 465; Blank, Markert, Hohmann et al, 2016, p 485), molecule care in-



hibă eliberarea AgHBs (polimeri ai acidului nucleic) (Al-Mahtab, Bazinet, Vaillant et al, 2016), și inhibitori ai prenilării antigenului HDV mare (Koh, Canini, Dahari et al, 2015, p 1195).

Ori de câte ori este posibil, trebuie luata in considerare înscrierea în aceste noi studii clinice, fie ca alternative fata de esecul terapeutic cu PegIFN α sau pentru îmbunătățirea ratei de succes a tratamentului la pacienții naivi.

○ Bibliografie

1. Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck J, Levrero M, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions-report of the ANRS workshop on HBV cure. *Gut* 2015; 64:1–13.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018; 57: 391.
3. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval. *J Hepatol* 2017. jhep.2017.05.008, in press.
4. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol* 2016; 64:S117–S131.
5. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016; 65:490–498.
6. Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Mikus G, Lehr T, et al. First-inhuman application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol* 2016;65:483–489.
7. Al-Mahtab M, Bazinet M, Vaillant A, Ip P, Huang F-Y, Lai C-L, et al. Safety and efficacy of nucleic acid polymers in monotherapy and combined with immunotherapy in treatment-naive Bangladeshi patients with HBeAg+chronic hepatitis B infection. *PLoS One* 2016; 11:e0156667.
8. Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-



concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:1167–1174.